

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg

**Der Einfluss der ITBV- gesteuerten Volumengabe auf die
Oxygenierung und Perfusion
des Dünndarms unter PEEP- Beatmung
und reduzierter Lungencompliance**

Inauguraldissertation zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

von Jenny Krauel

aus Hamburg

2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0055-2

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Dierk A. Vagts
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universität Rostock
2. Gutachter: PD Dr. med. habil. Marek Lommatzsch
Klinik für Innere Medizin
Abt. für Pneumologie
Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. vet. Jörg Haberstroh
Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Freiburg

Verteidigung am 17. März 2009

A. Inhaltsverzeichnis

A. Inhaltsverzeichnis.....	I
B. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	III
C. Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
2. Experimentelles Modell	5
2.1 Einführung	5
2.2 Anästhesie	6
2.2.1 Prämedikation und Narkose	6
2.2.2 Beatmung	6
2.2.3 Flüssigkeitszufuhr.....	7
2.3 Präparation	8
2.3.1 Vorbereitung.....	8
2.3.2 Präparation der extraabdominellen Gefäße.....	8
2.3.3 Präparation des Abdomens.....	10
2.4 Ruhephase.....	12
2.5 Induktion des akuten Lungenversagens.....	12
2.6 Messmethoden	13
2.6.1 Hämodynamik	13
2.6.2 Elektrokardiogramm und Herzfrequenz	13
2.6.3 Herzzeitvolumen.....	13
2.6.4 Intrathorakales Blutvolumen.....	14
2.6.5 Blutgasanalyse.....	15
2.6.6 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch	16
2.6.7 Gewebesauerstoffpartialdruck.....	16
2.6.8 Kohlenstoffdioxidpartialdruck	18
2.6.9 Regionale Blutflussmessung	18
2.7 Versuchsablauf.....	19
2.8 Statistische Methoden.....	21

3. Ergebnisse.....	22
3.1 Systemische Hämodynamik.....	22
3.2 Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms	28
3.3 Respiratorische Messdaten	33
3.4 ALI-PEEP-Kontrolle	36
4. Diskussion	38
4.1 Diskussion der Methode	38
4.1.1 Versuchstiere	38
4.1.2 Anästhesie	38
4.1.3 Präparation	38
4.1.4 Reduktion der Lungencompliance durch Ölsäure	39
4.1.5 Kontrollgruppe	40
4.1.6 Messmethoden.....	40
4.1.7 Kolloidale Volumengabe	42
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	44
4.2.1 Einleitung.....	44
4.2.2 Systemische Hämodynamik.....	45
4.2.3 Systemische Oxygenierung.....	47
4.2.4 Regionale Hämodynamik.....	49
4.2.5 Regionale Oxygenierung	50
4.2.6 Beatmung	54
4.2.7 Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen	56
5. Zusammenfassung.....	58
6. Anhang	60
6.1 Literaturverzeichnis.....	60
6.2 Selbstständigkeitserklärung	74
6.3 Lebenslauf.....	75
6.4 Danksagung.....	77

B. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Dünndarmzotten (Takala 1996).....	3
Abbildung 2: COLD®-Katheter	9
Abbildung 3: Darstellung der kranialen Arteria mesenterica.....	10
Abbildung 4: Ins Darmlumen eingebrachte Magensonde.....	11
Abbildung 5: Experimentelles Modell	12
Abbildung 6: Mehrdrahtoberflächenelektrode	17
Abbildung 7: Transit-Time-Ultraschallflussmesskopf.....	18
Abbildung 8: Herzzeitvolumenindex in $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	24
Abbildung 9: Intrathorakales Blutvolumen in ml/kg	26
Abbildung 10: Hämoglobin in mg/dl	27
Abbildung 11: Blutfluss in der A. mesenterica superior in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	28
Abbildung 12: Sauerstoffsättigung in der V. mesenterica in Prozent.....	30
Abbildung 13: tpO_2 Mucosa in mmHg	31
Abbildung 14: paO_2 in mmHg	35
Tabelle 1: Versuchsablauf.....	20
Tabelle 2: Systemische Hämodynamik.....	23
Tabelle 3: Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms	29
Tabelle 4: Respiratorische Messdaten.....	34
Tabelle 5: ALI-PEEP-Kontrolle	36

C. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ALI	„acute lung injury“
ARDS	„acute respiratory distress syndrome“
CI	Herzzeitvolumenindex
DO₂GES	systemisches Sauerstoffangebot
DO₂DD	Sauerstoffangebot des Dünndarms
dpipaCO₂	Differenz zwischen pCO ₂ im Darmlumen und pCO ₂ im arteriellen Blut
EVLW	extravasales Lungenwasser
fiO₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MTT	mittlere Durchgangszeit
O₂-Gehalt_a	arterieller Sauerstoffgehalt
O₂-Gehalt_{mv}	Sauerstoffgehalt in der Vena mesenterica
O₂-Gehalt_{pv}	Sauerstoffgehalt in der Vena portae
paO₂	Sauerstoffpartialdruck
paCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
piCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Darmlumen
PTV	pulmonales Thermovolumen
S_aO₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	„systemic inflammatory response syndrome“
SMABF	Blutfluss in der Arteria mesenterica superior

TNF	„tumor necrosis factor“
tpO₂	Gewebeoberflächenpartialdruck
V.	Vena
VO_{2GES}	systemischer Sauerstoffverbrauch
VO_{2DD}	Sauerstoffverbrauch des Dünndarms
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Die Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) bietet in der klinischen Praxis vielfältige Einsatzmöglichkeiten. So sind auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verschiedene Krankheitsbilder genannt, für die die Therapie mit PEEP empfohlen wird. Hierzu gehören neben dem akuten Lungenversagen beispielsweise die akute Herzinsuffizienz im Rahmen eines Myokardinfarkts oder auch die akute Pankreatitis.

Bei dieser Beatmungsform wird am Ende der Expiration ein positiver Druck aufrechterhalten. Dadurch kann ein Verschluss der kleinen Atemwege in der Expiration vermindert oder sogar beseitigt werden. Außerdem werden kollabierte Alveolen wiedereröffnet (Kollef 1995). Es kommt so zum Anstieg der funktionellen Residualkapazität. Zudem verbessert sich unter PEEP-Beatmung im Falle einer durch einen Rechts-Links-Shunt verursachten Hypoxie der pulmonale Gasaustausch.

Dass diese Beatmungsform Einfluss auf die Durchblutung des Splanchnikusgebiets und somit auch auf den Dünndarm nimmt, wurde bereits in der Vergangenheit durch verschiedene Arbeitsgruppen (Matuschak 1987, De Baker 2000, Kotzampassi 2000) nachgewiesen. Doch die Funktion und Perfusion des Dünndarms und des ganzen Splanchnikusgebiets ist viel schlechter kontrollierbar als zum Beispiel die Herz- oder Lungenfunktion eines Patienten (Ackland 2000, Tilg 2002, Otte 2007, Mensink 2008). In den meisten Fällen fehlt dem Intensivmediziner die Möglichkeit, über den wirklichen Zustand des Dünndarms Auskunft zu erhalten, um zum Beispiel einer Minderversorgung entgegen zu wirken.

Beim Dünndarm handelt es sich um ein muskulöses zylindrisches Hohlorgan mit einem Durchmesser von vier Zentimetern. Zu ihm gehören das nur dreißig Zentimeter messende Duodenum, das Jejunum, welches sich über zwei Meter erstreckt und das drei Meter lange Ileum. Der Dünndarm gehört, wie der Dickdarm, der Magen, die Leber, das Pankreas und die Milz, zu den Organen des Splanchnikusgebietes. Arteriell werden Ileum, Jejunum und der untere

Teil des Duodenums von Ästen der Arteria mesenterica superior versorgt. Der obere Teil des Duodenums bildet hierbei eine Ausnahme, denn er erhält seine arterielle Versorgung aus den Arteriae supraduodenales, die aus der Arteria gastroduodenalis entspringen. Diese wiederum ist ein Ast der Arteria hepatica communis, die ihren Ursprung im Truncus coeliacus nimmt. Physiologisch gesehen dient der Dünndarm dem Transport, dem Abbau und der Aufspaltung der Nahrungsbestandteile. Außerdem findet an der Dünndarmschleimhaut die Resorption der aus der Nahrung gewonnenen Energieträger statt.

Kommt es zur Verringerung des Herzzeitvolumens (HZV), geht die Perfusion des Gastrointestinaltrakts zugunsten der lebenswichtigen Organe, wie beispielsweise Gehirn und Herz, zurück. Aus der Minderversorgung resultieren eine Schädigung der Mucosa (Mutlu 2001) und das Versagen der mukosalen Barriere. Dies wiederum ermöglicht ein Eindringen von Bakterien oder Endotoxinen (Deitch 1990, Diebel 1997), welches zur Entwicklung eines „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), einer Sepsis oder sogar zum Multiorganversagen führen kann (Carrico 1986, Antonsson 1991, Marshall 1993, Landow 1994, Pastores 1996, Slutsky 1998).

Die Mucosa des Dünndarms ist aufgrund einiger anatomischer Besonderheiten sehr sensibel für Veränderungen des Sauerstoffdruckgradienten und der Perfusion. Ihre „letzte Wiese“-Lage kommt dadurch zustande, dass die Zotten versorgenden Arteriolen die vorgeschalteten Gefäße im rechten Winkel verlassen (Knichwitz 2005). Dadurch strömt meist nur Plasma in die Arteriolen, denn nur wenige Erythrozyten sind in der Lage, die 90-Grad-Kurve zu passieren. Dazu kommt, dass der Sauerstoffpartialdruck an der Zottenspitze im Vergleich zum Druck an der Basis vermindert ist (Fink 1991). Außerdem herrscht in den Dünndarmzotten das „Gegenstromprinzip“ (Lundgren 1978, Sheperd 1992, Knichwitz 2005). Es beruht darauf, dass an der Basis der Zotten die höchsten Sauerstoffpartialdruckgradienten überwiegen. Dieser Spezifität resultiert aus einer charakteristischen Anordnung der Mucosazotten versorgenden Arteriolen und Venolen. Sie sind parallel zueinander, aber gegenläufig angeordnet. Dieses führt zu einer teilweisen Desaturierung in den Arteriolen durch Diffusion entlang des Druckgradienten.

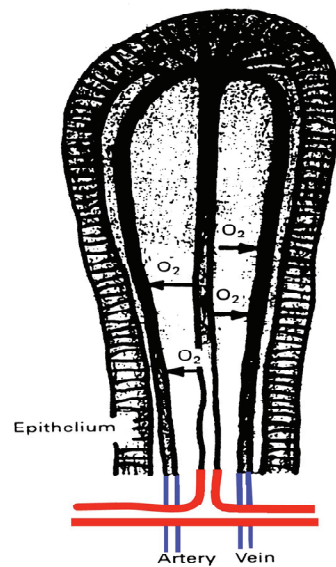


Abbildung 1: Anatomie der Dünndarmzotten (Takala 1996)

Nicht nur die alveolare Hypoxie führt auf zellulärer Ebene zu einer Verstärkung der beim „acute lung injury“ (ALI) bzw. „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) bereits vorhandenen pulmonalen Entzündungsreaktion (Matuschak 1998), sondern auch die Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (Herrera 2003). So kommt es in beiden Fällen zum Anstieg pulmonaler und systemischer Cytokine wie von $\text{TNF } \alpha$ oder Interleukinen.

Durch die Beatmung mit PEEP wird das Herzzeitvolumen durch Verringerung des venösen Rückflusses und möglicherweise durch den Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast vermindert (De Backer 2000). Dies lässt sich auf die Beeinflussung des Lungenvolumens und des intrathorakalen Drucks zurückführen (Luecke 2007). Durch diesen Abfall des Herzzeitvolumens kann es dementsprechend zur Hypoperfusion des Dünndarms kommen, die wie vorstehend beschrieben weitreichende Folgen haben kann.

Dieser HZV-Abfall kann durch Volumengabe verhindert werden. Doch in diesem Zusammenhang ist fraglich, welche Flüssigkeitsmenge hilfreich ist und ab wann das zusätzliche Volumen eine schädigende Wirkung, zum Beispiel durch Ausbildung eines Lungenödems, hat. In der Praxis erwies sich die

Messung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) als sinnvoll (Lichtwarck-Aschoff 1992, Preisman 1997).

Eine adäquate Perfusion ist entscheidend, solange es keine Möglichkeit gibt, den Entzündungsprozesses direkt, beispielsweise durch Medikamente, zu beeinflussen.

Iber et al. konnten einen positiven Einfluss von ITBV-kontrollierter Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms unter PEEP-Beatmung bei lungengesunden Schweinen nachweisen (2004). Doch bei Betrachtung der Patientenklientel, die diese Therapie erhalten, stellt sich die Frage, welchen Einfluss die ITBV-gesteuerte Volumengabe bei reduzierter Lungencompliance hat. Schließlich werden die meisten mit PEEP-beatmeten Patienten aufgrund einer verminderten Lungencompliance, wie es beispielsweise beim ARDS der Fall ist, mit dieser Beatmungsform therapiert (Ashbaugh 1967, Kopp 2003).

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss der ITBV-gesteuerten Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms unter PEEP-Beatmung und reduzierter Lungencompliance am Schweinmodell untersucht werden. In diesem Zusammenhang sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Hat die reduzierte Lungencompliance der Tiere einen Einfluss auf die Situation des Dünndarms während der PEEP-Therapie?
- Wenn ja, in welchem Ausmaß führt die Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks bei Tieren mit verminderter Lungencompliance zur Reduktion der Oxygenierung?
- Ist es möglich, durch ITBV kontrollierte Volumensubstitution die Minderperfusion des Dünndarms während der PEEP-Beatmung bei lungenkranken Schweinen zu beeinflussen?

2. Experimentelles Modell

2.1 Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie, die durch das Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Mecklenburg-Vorpommern gemäß Paragraph 8 / Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.1998 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, unter dem Aktenzeichen LVL 310-4/7221.3-1.1-001/02 geprüft und genehmigt wurde. Sie wurde bei 22 weiblichen Tieren der Gattung „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt. Die Schweine waren drei bis vier Monate alt und wogen zwischen 31,5 und 35 Kilo. Sie kamen vor Beginn der Studie aus der Tier- und Pflanzenproduktion GmbH Rövershagen ins Experimentelle Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. Dort wurden sie artgerecht untergebracht und erhielten ab dem Vorabend der Versuche bei Nahrungskarenz Wasser ad libitum.

Die Tiere wurden mittels Randomisierung in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt:

- ALI-PEEP-Gruppe (n=9)
- ALI-PEEP-ITBV-Gruppe (n=8)

Um die Stabilität des Modells nachzuweisen, wurden zudem fünf Tiere in einer Kontrollgruppe untersucht. Hierbei handelt es sich um Tiere, bei denen ebenfalls durch Ölsäure ein Lungenversagen induziert wurde, die aber stündlich eine konstante Menge an Vollelektrolytinfusion erhielten. Ihre Flüssigkeitszufuhr wurde also nicht an das intrathorakale Blutvolumen angepasst. Die Tiere wurden ab dem Zeitpunkt der Lungenschädigung kontinuierlich mit einem PEEP von 8 cmH₂O und einer F_iO₂ von 0,5 beatmet. Siehe hierzu Tabelle 5.

2.2 Anästhesie

2.2.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation vor Versuchsbeginn wurde mit 0,2 mg/kg KG Flunitrazepam (Rohypnol®, Hofmann-La Roche, Grenzach-Wylen, Deutschland) und 15 mg/kg KG Ketamin (Ketanest® Parke-Davis GmbH, Freiburg, Deutschland) durch intramuskuläre Gabe durchgeführt. Nach Eintritt ausreichender Sedierung konnte eine Ohrvene des jeweiligen Tieres mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix® 20G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert werden. Über diesen venösen Zugang wurde dann nach Präoxygenierung 2 mg/kg KG Ketamin, 3 µg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen® Jansen-Cilag, Neuss, Deutschland), 0,25 mg/kg Flunitrazepam und 0,3 mg/kg Vecuronium (Norcuron®, Organon Teknika, Eppelheim, Deutschland) zur Narkoseeinleitung verabreicht.

Anschließend wurde das Tier oral mit einem Endotrachealtubus intubiert (Rüschtrubus®, ID 7.0, Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Außerdem erhielt das Schwein im gleichen Arbeitsschritt eine Magensonde. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Hilfe einer intravenösen Anästhesie, die aus einer kontinuierlichen Gabe von 7-10 mg/kg KG Ketamin, 0,07-0,1 mg/kg Flunitrazepam sowie 0,5-0,7 mg/kg Vecuronium bestand und über Perfusoren verabreicht wurde.

2.2.2 Beatmung

Während des Versuchs erfolgte eine druckkontrollierte Beatmung der Tiere mit dem Siemens Servo 900 (Siemens®, Erlangen, Deutschland). Der PEEP wurde entsprechend dem Versuchsprotokoll angepasst. Das Atemzugvolumen der Versuchstiere betrug 10 ml/kg KG, die Atemfrequenz 12 Atemzüge in der Minute und die Sauerstofffraktion F_{iO_2} 0,3. Nach Bestimmung der Blutgase wurden die Beatmungsdrücke wie auch die Frequenz so verändert, dass sich der Sauerstoffpartialdruck in der Arterie zwischen 90 und 115 mmHg und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Bereich von 34 und 41 mmHg befand.

2.2.3 Flüssigkeitszufuhr

Um Normovolämie zu gewährleisten, erhielten die Tiere vor der Präparationsphase 20 ml/kg/h einer Vollelektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) intravenös. Damit der Blutdruck, der zentralvenöse Druck und Hämoglobin während der Laparotomie im Bereich der vor der Präparation gemessenen Werte gehalten werden konnte, wurde die Gabe von Jonosteril an die bei der Blutgasanalyse bestimmten Werte angepasst. Zudem konnte ein Abfall der Körpertemperatur vor und während der Laparotomie durch Gabe auf Körpertemperatur erwärmter Elektrolytlösung verhindert werden. Die Temperatur der Tiere wurde während des gesamten Versuchs konstant zwischen 36,5 und 37,5 °C gehalten.

Dem Versuchsprotokoll folgend, erhielten die Tieren beider Gruppen kontinuierlich 12 ml/kg/h einer kristalloiden Elektrolytlösung. Zudem wurden der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe das Kolloid Hydroxyethylstärke (HAES® 6%, 200/0,5; Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) zur Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens verabreicht. Durchschnittlich erhielten die Tiere über die gesamte Untersuchungsdauer im Median 33,5 ml/kg Hydroxyethylstärke.

2.3 Präparation

2.3.1 Vorbereitung

Nachdem das prämedizierte Tier in Rückenlage auf dem vorgewärmten Operationstisch fixiert wurde, erfolgte die Narkoseeinleitung und Intubation. Daran schloss sich die Rasur, Hautdesinfektion und das sterile Abdecken der Operationsgebiete an.

Nach Abschluss der Vorbereitung begann die Präparationsphase. Diese gliederte sich in die Präparation der extraabdominellen Gefäße und die abdominelle Präparation.

2.3.2 Präparation der extraabdominellen Gefäße

Die extraabdominelle Präparation begann mit der Präparation der Vena jugularis interna dextra. Über einen Hautschnitt erfolgte die stumpfe Freilegung des Gefäßes. Dieses wurde nach kranial ligiert und mittels Seldingertechnik das Einlegen einer Kanüle mit Schleuse (Arrows Percutaneous Sheath Introducer Set, 8.5 Fr, Arrow, Reading, PA, USA) ermöglicht. Anschließend ist die Schleuse um 6 cm vorgeschoben worden.

Ebenfalls in Seldingertechnik erfolgte die Einlage eines Doppellumenkatheters (7 Fr Two-Lumen Central Catheterization Set, Arrows, Reading, PA, USA) in die Vena jugularis interna dextra. Durch Verschieben des Katheters um 11-13 cm wurde dieser auf die richtige Position in der Vena cava superior gebracht. Der zentrale Venenkatheter (ZVK) konnte während der Untersuchung zur Gabe von Infusionen und Medikamenten sowie zur Messung des zentralvenösen Drucks genutzt werden.

Im Anschluss erfolgte, nach sorgfältiger Fixierung der Schleuse und des Katheters, der Verschluss der Wunde mit einer Hautnaht.

Abschließend wurde über die Schleuse ein pulmonalarterieller Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) in die Pulmonalarterie eingeschwenkt. Das Erscheinen der Verschlussdruckkurve auf dem Überwachungsmonitor wies die richtige Lage des Katheters nach. Der Thermodilutionskatheter ermöglichte die Entnahme pulmonalarterieller

Blutproben, die Messung des pulmonalarteriellen Drucks, des Verschlussdrucks, des Herzzeitvolumens sowie die Bestimmung der Körpertemperatur des Tieres.

Zur invasiven Blutdruckmessung, arteriellen Blutentnahme und Messung des intrathorakalen Blutvolumens wurde eine perkutane Punktion der Arteria femoralis sinistra oder dextra mit einer 5 French Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Raeding, PA, USA) mittels Seldingertechnik durchgeführt. Über diese wurde ein COLD®-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die Aorta descendens eingebracht.

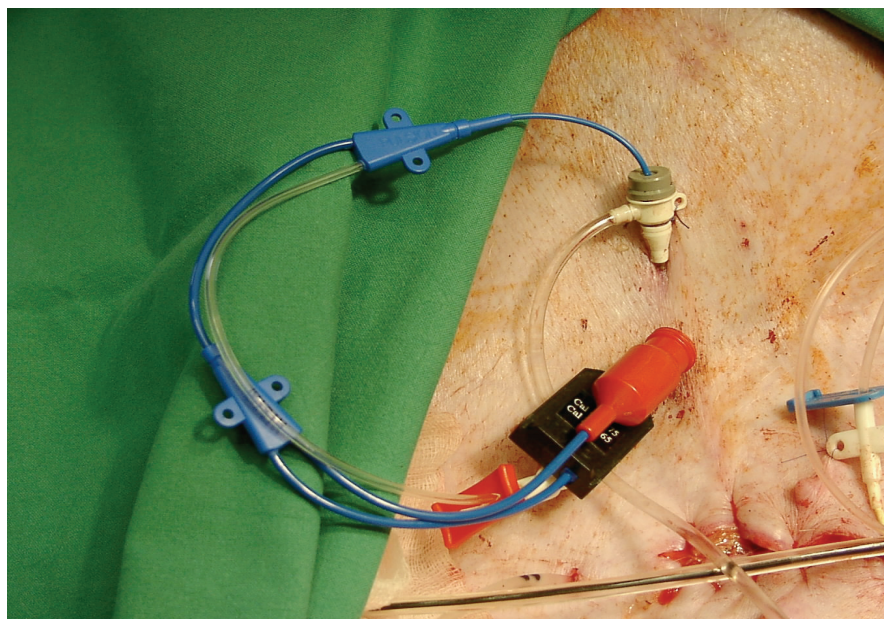


Abbildung 2: COLD®-Katheter

2.3.3 Präparation des Abdomens

Bei der medianen Laparotomie ist ein Schnitt der Haut vom Processus xiphoideus bis 5 cm oberhalb der Symphyse gesetzt worden. Anschließend wurde der Dickdarm mit feuchten und warmen Bauchtüchern bedeckt und eventeriert. Dabei wurde, wie auch im weiteren Verlauf, darauf geachtet, eine Schädigung der Gewebe, Gefäße und Nerven zu vermeiden.

Nach Präparation der kranialen Vena mesenterica ist ein 16 G Einlumenkatheter in Seldingertechnik ins Lumen des Gefäßes eingebracht worden. Dieser ermöglichte eine spätere Blutentnahme aus dem Gefäß und die Bestimmung des mesenterialvenösen Drucks. Zusätzlich wurde ein an die Größe des Gefäßes angepasster Transit Time Ultraschallflussmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) zur Blutflussbestimmung um die kraniale Arteria mesenterica platziert. Diese ist mit der Arteria mesenterica superior des Menschen identisch. Zur validen Messung wurde Ultraschallgel zwischen Messkopf und Gefäß appliziert.

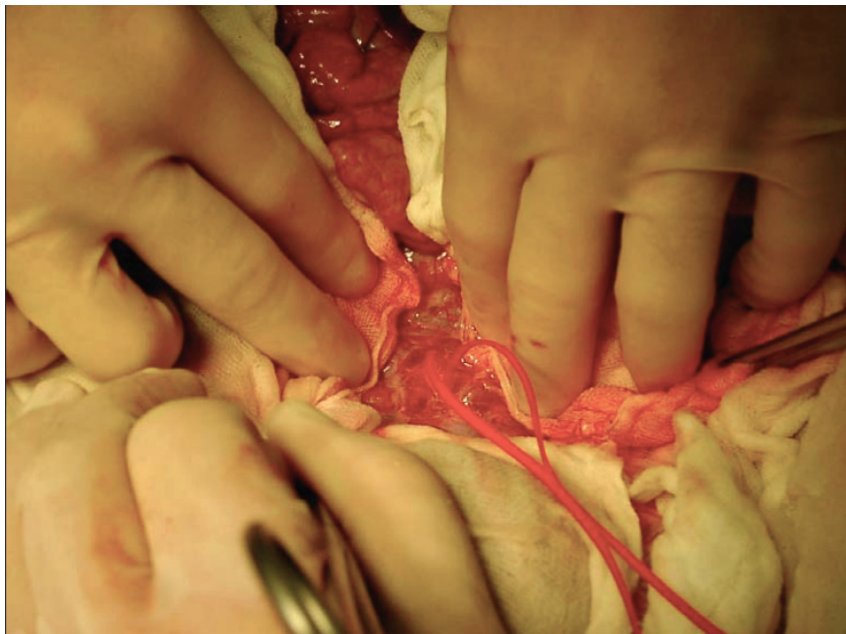


Abbildung 3: Darstellung der kranialen Arteria mesenterica (Anschlingen mit Gefäßloop)

Außerdem wurde im Bereich des Jejunums eine Inzision gesetzt, die es nach gründlicher Desinfektion ermöglichte, eine 8 F TRIP®-Magensonde (Firma Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) ins Dünndarmlumen einzubringen.

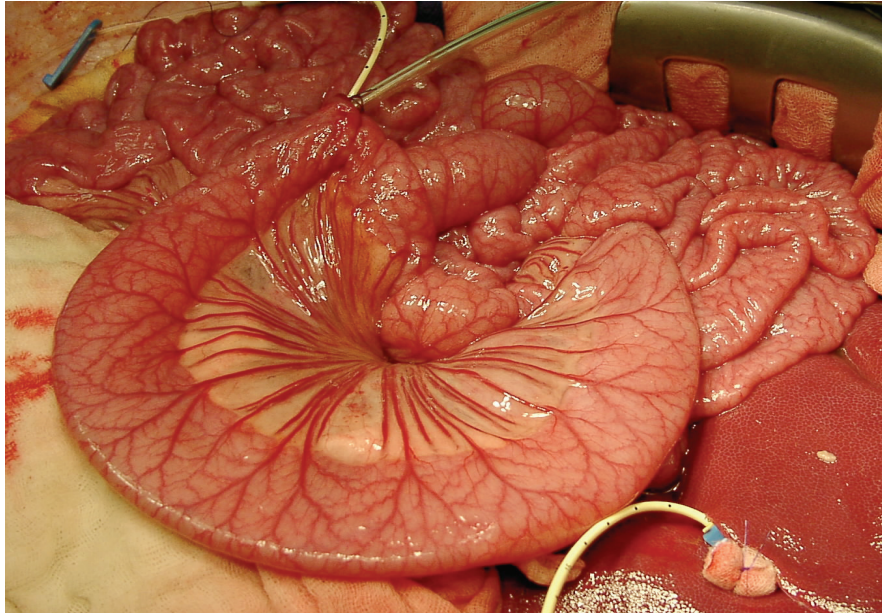


Abbildung 4: Ins Darmlumen eingebrachte Magensonde
(zur Versuchsdurchführung wurde die Sonde locker ohne Spannung im Darmlumen platziert)

Da sowohl eine kontinuierliche Urinableitung als auch eine präzise Messung der Urinmenge für den Versuch von Bedeutung waren, war eine suprapubische Blasenpunktion mit anschließender Einlage eines Blasenverweilkatheters (Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) erforderlich.

Zum Schluss wurden nach sorgfältiger Befestigung aller Katheter und des Flussmesskopfes die einzelnen Hautschichten zusammengenäht. Dabei erwies es sich als hilfreich, einen circa 10 cm großen Bereich kranial nur durch Klemmen zu verschließen. Später konnte durch diese Öffnung die Messung des Oberflächensauerstoffpartialdrucks in der Mucosa und Serosa des Dünndarms vorgenommen werden.

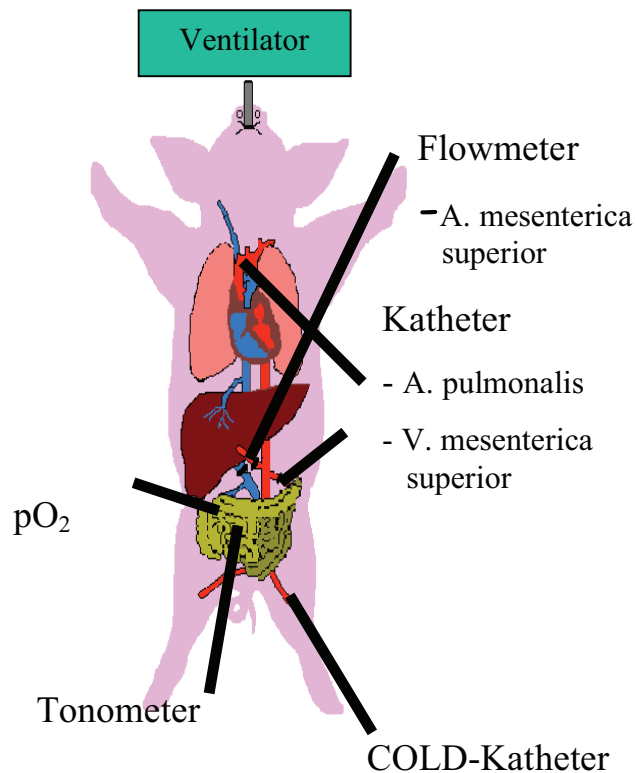


Abbildung 5: Experimentelles Modell

2.4 Ruhephase

Im Anschluss an die Präparationsphase folgte eine zweistündige Ruhephase. In dieser Zeit wurde weitestgehend auf Manipulation am Versuchstier verzichtet. In der Ruhephase hatte das Schwein die Möglichkeit, sich vom Stress während der Präparation zu erholen.

2.5 Induktion des akuten Lungenversagens

Zur Induktion des ALI in der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV-Gruppe wurde in 5%iger Glucose verdünnte Ölsäure genutzt (Iber 2007). Diese wurde repetitiv in Boli über einen Zeitraum von 90 Minuten über den ZVK verabreicht. Durch diese Methode wurde eine konstante Reduktion der Lungencompliance über mindestens fünf Stunden gewährleistet. Der aus der Gabe resultierende Lungenschaden wurde durch computertomographische Aufnahmen des Thorax kontrolliert (Gattinoni 2001, Scillia 2001).

2.6 Messmethoden

2.6.1 Hämodynamik

Die während der Präparation in die Gefäße eingebrachten Katheter wurden zur intravaskulären Druckmessung an Druckaufnehmer (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien) angeschlossen. Diese waren mit einem Spülsystem verbunden, in dem sich 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung und 2500 IE Heparin befanden. Die Aufnahme der Druckkurven wurde mit einem Multikanal-Rekorder (Hugo-Sachs, March, Deutschland) vorgenommen und mit Hilfe von PO-NE-MAH® (Digital Acquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys®, Simsbury, USA) kontinuierlich mit einer Taktfrequenz von 50 Hz aufgezeichnet.

2.6.2 Elektrokardiogramm und Herzfrequenz

Das Elektrokardiogramm wurde aus der Standardableitung II nach Einthoven abgeleitet und oszillographisch dargestellt. Die Herzfrequenz konnte aus dem R-Zackenabstand ermittelt werden.

2.6.3 Herzzeitvolumen

Die Grundlage der Bestimmung des Herzzeitvolumens ist die Thermodilutionsmethode (Fegler 1954, Ganz 1972). Dabei werden zügig über den in der Vena cava superior liegenden zentralvenösen Katheter 10 ml einer eisgekühlten 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung in den rechten Vorhof injiziert. Der an den pulmonalerterieller Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter angeschlossene Computer (Baxter CO-Computer, Unterschleißheim, Deutschland) berechnet das HZV aus der ermittelten Temperaturdifferenz im Gefäßbett der Lunge über die Gleichung von Stewart und Hamilton:

$$\text{HZV} = (T_b - T_i) * V_i * K / \int \Delta T_b * dt$$

T_b	Temperatur des Bluts vor der Injektion
T_i	Temperatur der injizierten Lösung
V_i	Volumen der injizierten Lösung
$\int \Delta T_b * dt$	Fläche unter Thermodilutionskurve
K	Korrekturkonstante

Um die Bestimmung des Herzzeitvolumens unabhängiger von Störfaktoren zu machen, werden insgesamt drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

2.6.4 Intrathorakales Blutvolumen

Der in die Aorta descendens liegende COLD®-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) ermöglichte die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV). Das daran angeschlossene PULSION COLD Z-021® System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) kombiniert die Messprinzipien Reflexfotometrie und Temperaturmessung.

Bei der Messung werden 10 ml einer 2-4°C kalten Indocyaningrün-Lösung (ICG-Lösung) zügig zentralvenös appliziert. Die gekühlte Flüssigkeit mischt sich mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Vorhofs und Ventrikels, verteilt sich in der Lungenstrombahn sowie im linken Herz, und gelangt in die Aorta. Dort wird mit Hilfe des Faseroptik-Thermistor-Katheters die Temperatur erfasst. Da sich Kälte über Diffusion und Konvektion in Abhängigkeit von der zur Verfügung stehenden Oberfläche und Zeit verteilt, breitet sich die Kältewelle auch im extravasalen Raum der Lunge aus. ICG bindet im Gegensatz dazu an Plasmaproteine, die ein Molekulargewicht größer als 70.000 Dalton aufweisen. Sowohl die Proteine als auch das an sie gebundene ICG bleiben aufgrund ihrer Größe im Gefäß. Aus diesem Grund kennzeichnet Indocyaningrün den intravasalen Raum.

Zur Berechnung des ITBV kann die Herleitung von *Sakka et al.* (2000) genutzt werden, diese basiert auf den Erkenntnissen von *Newman et al.* (1951). Danach ist:

$$\text{ITBV} = \text{HZV} * \text{MTT}_{\text{ICG}} (\text{ml})$$

Das HZV kann durch Thermodilution bestimmt werden. Bei der MTT (mittleren Durchgangszeit) handelt es sich um die Zeit, die das ICG vom Ort der zentralvenösen Gabe bis zur arteriellen Messung benötigt. Diese Zeit konnte mit dem oben genannten COLD-System gemessen werden.

Zudem errechnet sich das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) nach der Gleichung:

$$\text{ITTV} = \text{HZV} * \text{MTT}_{\text{cold}} (\text{ml})$$

Ferner wurde zur Berechnung des pulmonalen Thermovolumens (PTV) die exponentielle Abfallzeit (τ) der Thermodilutionskurve in der Aorta benötigt:

$$\text{PTV} = \text{HZV} * \tau_{\text{cold}} (\text{ml})$$

Dabei wurde die Tatsache genutzt, dass in mehreren in Serie geschalteten Räumen gleichen Flows der größte Raum den Abfall der Thermodilutionskurve bestimmt. Nach Injektion vermischt sich die kalte Lösung mit dem größtmöglichen Volumen. Außerdem besteht das ITTV aus dem PTV und der Summe der enddiastolischen Volumina der Ventrikel. Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) ergibt sich aus der Summe der enddiastolischen Volumina aller vier Kammern und berechnet sich daher wie folgt:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} (\text{ml})$$

Da eine lineare Abhängigkeit zwischen ITBV und GEDV besteht, kann das ITBV durch strukturelle Regressionsanalyse bestimmt werden:

$$\text{ITBV} = (1.25 * \text{GEDV}) - 28.4 (\text{ml}), r = 0.96, P < 0,0001$$

Beim extravasalen Lungenwasser (EVLW) handelt es sich um die Differenz zwischen ITTV und ITBV, dementsprechend ist:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV} (\text{ml})$$

2.6.5 Blutgasanalyse

Das für die Blutgasanalyse gewonnene Blut wurde in heparinsierten Spritzen schnellstmöglich zur Analyse transportiert. Mit Hilfe des ABL615 Autoanalyser (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) gelang es, die Blutgase, Hämoglobin, Laktat und Serumelektrolyte zu bestimmen.

2.6.6 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch

Die Größen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch werden nicht direkt gemessen, sondern aus während des Versuchs bereits erhaltenen Werten bestimmt:

Globales Sauerstoffangebot

$$\text{DO}_{2\text{GES}} = \text{O}_2\text{-Gehalt}_a * \text{HZV} * 10$$

Sauerstoffangebot des Dünndarms

$$\text{DO}_{2\text{DD}} = \text{O}_2\text{-Gehalt}_a * \text{SMABF} * 10^{-2}$$

Systemischer Sauerstoffverbrauch

$$\text{VO}_{2\text{GES}} = (\text{O}_2\text{-Gehalt}_a - \text{O}_2\text{-Gehalt}_{\text{pv}}) * \text{HZV} * 10$$

Sauerstoffverbrauch des Dünndarms

$$\text{VO}_{2\text{DD}} = (\text{O}_2\text{-Gehalt}_a - \text{O}_2\text{-Gehalt}_{\text{mv}}) * \text{SMABF} * 10^{-2}$$

2.6.7 Gewebesauerstoffpartialdruck

Der Oberflächensauerstoffpartialdruck wurde mit der Mehrdrahtoberflächen-elektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) gemessen. Diese Methode zeichnet sich dadurch aus, dass schon geringe Veränderungen der Mikrozirkulation mit ihr nachgewiesen werden können (Sinagowitz 1974, Kessler 1984). Die Elektrode setzt sich aus acht Platindrähten zusammen, die zur Isolation zirkulär in einem Zylinder aus Glas eingeschmolzen sind. Um den Zylinder herum befindet sich ein als Anode dienender Ring aus Silberchlorid. Bei der 0,2-molaren Kaliumchlorid-Lösung handelt es sich um ein Elektrolytmedium, das durch eine Cuprophanmembran abgegrenzt ist. An jedem Versuchstag wurde die Sonde mit einer neuen Teflonmembran versehen. Diese schützt die Sonde vor Wasser und Verunreinigungen durch Gewebe. Die Membran wird mit Hilfe eines Gummirings so befestigt, dass sich unter dieser keine Luftblasen befinden, da diese zu Messungenauigkeiten führen können.

Vor jeder Messung musste die Sonde auf zwei verschiedene Weisen kalibriert werden. Zum Einen musste die Sonde vor Beginn der Messung durch das Einbringen in eine Lösung (Natriumdithionidlösung, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark), die einem Sauerstoffpartialdruck von 0 cmH₂O entsprach, geeicht werden. Der Luftdruck der Umgebung konnte mit dem Barometer des Blutgasmessgeräts bestimmt und im Kalibrierungsprogramm der Sonde gespeichert werden. Zum Anderen tauchte die Elektrode zwischen den verschiedenen Status in einem auf 37 Grad erwärmten Wasserbad (Aqua destillata), das durch ein Luft-Sauerstoff-Gemisch (20,8%) durchströmt wurde.



Abbildung 6: Mehrdrahtoberflächenelektrode

Die Elektrode wurde zur Messung senkrecht auf die Serosa, beziehungsweise Mucosa, des Dünndarms aufgesetzt. Während einer Messung erfassten zehn Punkte auf der Elektrodenoberfläche gleichzeitig den Oberflächensauerstoffpartialdruck. Um die Messung möglichst repräsentativ für den gesamten Dünndarm zu machen, mussten insgesamt 200 Werte mit einem eigens entwickelten System (Ingenieurbüro für Mess- und Datentechnik, Dipl. Ing. K. Mußler, Aachen, Deutschland) aufgenommen und als ASCII-Datei gespeichert werden.

2.6.8 Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Der Gewebe- $p\text{CO}_2$ des Dünndarms wurde kontinuierlich tonometrisch mit dem TONOCAPTM-System gemessen. Es besteht aus einer während der abdominalen Präparationsphase ins Jejunum gelegten Magensonde, die mit einem Kapnometer (TC-200, Datex, Helsinki, Finnland) verbunden wird. An der Spitze der Magensonde befindet sich ein mit Luft gefüllter Ballon, welcher der Mucosa direkt anliegt. Durch die semipermeable Membran des Ballons diffundiert Kohlenstoffdioxid. *Bergofsky et al.* (1964) gehen davon aus, dass durch diese Diffusion der $p\text{iCO}_2$ im Ballon dem in der Mucosa entspricht. Auf dieser Annahme basiert auch die Anwendung des Kapnometers. Dieses entnimmt im Abstand von zehn Minuten die im Ballon vorhandene Luft, bestimmt den Kohlenstoffdioxidpartialdruck der Probe und gibt sie anschließend wieder in den Ballon zurück (Fiddian-Green, 1992).

2.6.9 Regionale Blutflussmessung

Der Blutfluss in der kranialen Arteria mesenterica wurde mit Hilfe eines Transit-Time-Ultraschallmesskopfs (Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) gemessen.



Abbildung 7: Transit-Time-Ultraschallflussmesskopf

Er wurde so um das Gefäß positioniert, dass die Arterie zwischen den zwei Ultraschalltransducern und dem Reflektor des Ultraschallmesskopfs lag. Beim Messvorgang geben die Transducer ein Signal in Richtung des Reflektors ab. Dieses wird dort reflektiert und gelangt zurück zu den Transducern. Dort kann das Signal in elektrischen Strom umgewandelt werden. Die Zeit, die das vom Transducer erzeugte Signal benötigt, um zurück zum selbigen zu gelangen, wird als Transitzeit bezeichnet. Der Blutflussmesser (Flowmeter T 208, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und das PO-NE-MAH® Datenaufnahmesystem bestimmen aus der Differenz der Integrale der Transitzeiten die Blutgeschwindigkeit.

2.7 Versuchsablauf

Die Tabelle 1 soll zum besseren Verständnis des Versuchsablaufs dienen.

Im Anschluss an die Präparation und die zweistündige Ruhephase erfolgte der erste Messstatus. Neben der Messung von Hämodynamik, des Gewebe- $p\text{CO}_2$ des Dünndarms mit dem Tonocap, der Atemmechanik, Pulsion und dem $p\text{O}_2$, wurden auch Blutproben für die Blutgasanalyse und klinische Chemie gewonnen. Nach diesem Status wurde das Lungenversagen induziert und der PEEP, der sich bisher bei 0 befand, auf 8 cmH_2O erhöht. Die Flüssigkeitszufuhr blieb unverändert bei 12 ml/kg/h . Nach einer Stunde war der zweite Messstatus geplant. Bei diesem wurden wiederholt die oben genannten Parameter ermittelt und wie auch beim ersten Messstatus Blutproben für die Blutgasanalyse und die klinische Chemie abgenommen. Nun wurde der PEEP in den Gruppen ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV auf 12 cmH_2O erhöht. In der Kontrollgruppe blieb der positive endexpiratorische Druck wie auch im weiteren Verlauf des Versuchs bei 8 cmH_2O . In der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe wurde die Volumengabe an das intrathorakale Blutvolumen angepasst. In der Kontrollgruppe wie auch in der ALI-PEEP-Gruppe blieb die Menge der zugeführten Flüssigkeit bei konstant 12 ml/kg/h . Nach einer weiteren Stunde konnten in einem dritten Status erneut die bekannten Parameter bestimmt und Blutproben gewonnen werden. Der PEEP wurde in den Gruppen ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV auf 16 cmH_2O erhöht.

Nach weiteren 60 Minuten fand der vierte Status statt. Während diesem wurden erneut die oben genannten Messungen und Blutentnahmen durchgeführt und der PEEP in der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV-Gruppe um wiederum 4 cmH₂O auf einen Druck von 20 cmH₂O erhöht. Im letzten Messstatus konnten erneut die bekannten Parameter bestimmt und Blutuntersuchungen vorgenommen werden.

Da die Schweine in Folge der Versuchsbedingungen nach Abschluss der Untersuchungen in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt gewesen wären, wurden alle Tiere am Ende des Versuchs durch Gabe von Kaliumchlorid getötet.

Gruppe	Status Dauer in Minuten	Ruhephase 120	1 180	2 60	3 60	4 60
PEEP						
Kontrolle	cmH ₂ O	0	8	8	8	8
ALI-PEEP		0	8	12	16	20
ALI-PEEP-ITBV		0	8	12	16	20
kristalloide Elektrolytlösung (ml/kg/h)						
Kontrolle		12	12	12	12	12
ALI-PEEP		12	12	12	12	12
ALI-PEEP-ITBV		12	12	12+	12+	12+
kolloidal						
				ITBV	ITBV	ITBV
Messungen						
	Hämodynamik		x	x	x	x
	Tonocap		x	x	x	x
	Atemmechanik		x	x	x	x
	Pulsion		x	x	x	x
	pO ₂		x	x	x	x
BGA						
	arteriell		x	x	x	x
	gemischt-venös		x	x	x	x
	mesenterial-venös		x	x	x	x
Klinische Chemie						
	arteriell		x	x	x	x

Tabelle 1: Versuchsablauf

2.8 Statistische Methoden

Die Versuche erfolgten gemäß eines Randomisationsplans. Die statistische Auswertung wurde mit dem JMP® Software-Paket Version 5.1 (SAS, Cary, NC, USA) vorgenommen. Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgt in Medianen sowie Interquartile (25ste und 75ste Perzentile). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchungsabschnitten innerhalb einer Gruppe wurden mittels Friedmann-Test analysiert, danach mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test herausgearbeitet. Im Anschluss wurde nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Da in dieser Arbeit der Einfluss der ITBV-gesteuerten Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms unter PEEP-Beatmung und reduzierter Lungencompliance betrachtet werden soll, beziehen sich im Folgenden die Ergebnisse auf die Zeit nach erfolgter Lungenschädigung und Einsetzen der PEEP-Therapie. Sowohl in den Tabellen als auch in den Abbildungen sind die Messwerte von Status „PEEP 0“ jedoch aufgeführt, damit signifikante Veränderungen erfasst werden können.

3.1 Systemische Hämodynamik

Die systemische Hämodynamik ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt in der ALI-PEEP-Gruppe bei schrittweiser Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks bis auf maximal 20 cmH₂O unverändert. Ebenfalls gleich bleibend ist der MAP bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren bis zu einem PEEP von 12 cmH₂O. Im Vergleich dazu steigt der mittlere arterielle Blutdruck in dieser Gruppe bei weiterer Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks an.

Der Herzzeitvolumenindex (CI) fällt bei den ALI-PEEP-Tieren signifikant ab. In der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe andererseits bleibt der CI unverändert. Bei der Beatmung mit einem PEEP von 16 und 20 cmH₂O ist eine Signifikanz im Vergleich zu den Werten der ALI-PEEP-Gruppe nachweisbar. Diese sind ebenfalls, im Vergleich zum Messzeitpunkt, an dem die ALI-PEEP-ITBV-Tiere mit einem positiven endexpiratorischen Druck von 8 cmH₂O beatmet wurden, signifikant. Siehe dazu Abbildung 8.

Tabelle 2: Systemische Hämodynamik

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # p< 0.05 versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § p< 0.05 zwischen ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + p < 0.05 versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

	ALI-PEEP					ALI-ITBV	
PEEP	0	8	12	16	20	0	8
mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	100 (95-109)	95 (83-109)	91 (86-111)	96 (79-100)	92 (73-98)	100 (96-110)	94 (87-104)
Herzfrequenz (1/min)	99 (93-106)	102 (85-132)	114 (86-144)	117 (99-146)	123 # (115-141)	109 (98-118)	104 (91-115)
Schlagvolumen (ml)	40,3 (37,2-51,2)	31,7 # (17,4-40,6)	28,1 # (13,8-44,5)	23,7 #+ (14,2-35,9)	18,9 #+ (13,9-31,5)	39,2 (35,6-53)	31,4 # (26,1-36,1)
mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	18 (15-20)	36 # (34-36)	36 # (31-38)	37 # (30-41)	33 # (30-40)	18 (15-19)	39 # (36-42)
zentralvenöser Druck (mmHg)	2,0 (1,7-2,9)	4,1 # (3,5-5,0)	5,0 # (4,2-6,0)	5,6 #+ (5,4-7,6)	6,4 #+ (6,0-8,7)	2,2 (1,5-3,1)	4,6 # (3,3-5,8)
pulmonalarterieller Verschlussdruck (mmHg)	3,6 (2,3-4,9)	7,2 # (5,6-9,1)	7,7 # (6,6-9,9)	8,9 # (7,8-10,5)	10,5 #+ (9,0-11,1)	3,4 (2,8-4,4)	8,2 # (6,6-9,3)
totales Blutvolumen (ml/kg)	86 (81-89)	86 (77-94)	84 (80-96)	86 (79-93)	87 (81-92)	82 (77-88)	93 (81-103)
GEDV (ml)	679 (589-895)	594 (501-756)	556 # (470-726)	559 # (422-795)	543 # (400-683)	649 (572-777)	640 (526-745)
Systemisches Sauerstoffangebot (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	10,7 (9,1-13,5)	10,2 (7,3-11,1)	8,9 (6,7-10,3)	8,6 # (7,5-9,9)	7,5 #+ (7,2-9,2)	12,3 (10,2-13,6)	9,3 # (7,7-9,6)
Systemischer Sauerstoffverbrauch (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	3,2 (2,3-3,5)	3,8 # (3,4-4,2)	3,9 # (3,2-4,3)	4,0 # (3,3-4,4)	3,7 # (3,6-4,3)	3,1 (1,9-3,6)	3,8 # (3,1-4,1)

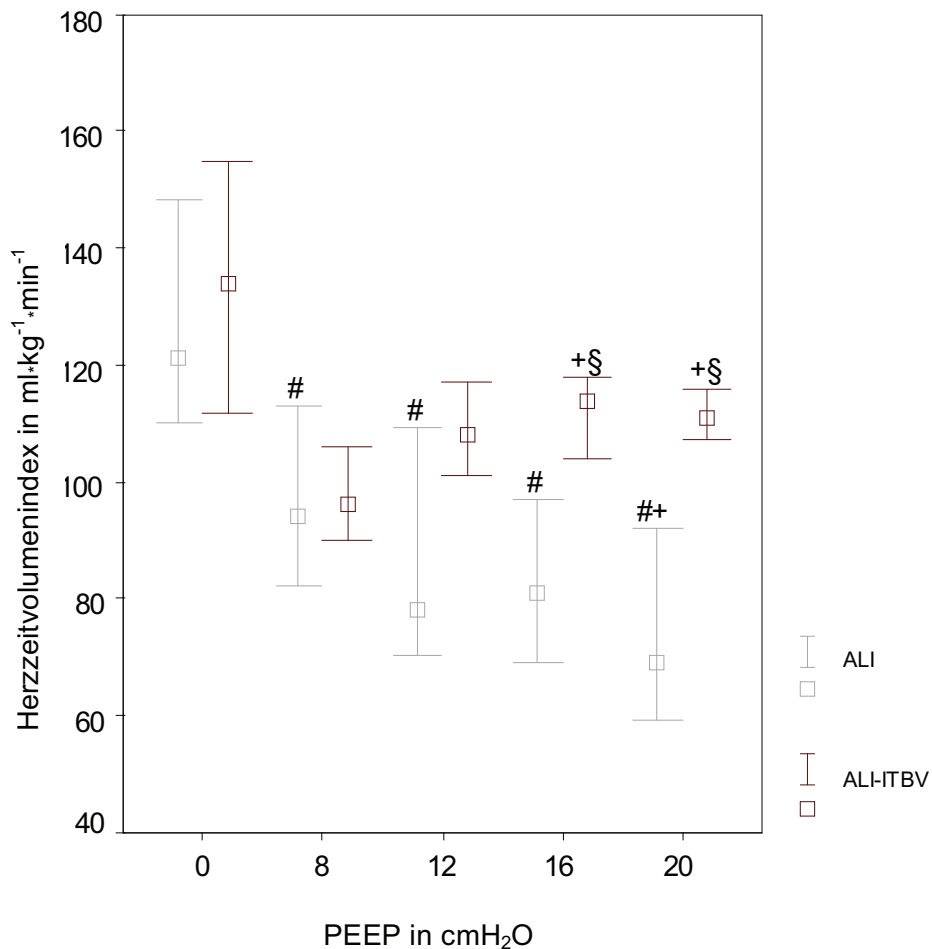


Abbildung 8: Herzeitvolumenindex in $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

Die Herzfrequenz verändert sich in der ALI-PEEP-Gruppe bis PEEP 16 nicht. Bei einem positiven endexpiratorischen Druck von 20 cmH_2O ist jedoch ein Anstieg nachweisbar. Im Vergleich zur Herzfrequenz der ALI-PEEP-ITBV-Tiere zum gleichen Messzeitpunkt besteht ein signifikanter Unterschied.

Das Schlagvolumen verringert sich in beiden Gruppen. Dieses ist in ALI-PEEP im Vergleich zu ALI-PEEP-ITBV signifikant vermindert.

Bei Betrachtung der Messergebnisse des zentralvenösen Drucks, des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks ist in beiden Gruppen ein Anstieg zu beobachten.

Im Gegensatz zu der ALI-PEEP-Gruppe, in der das totale Blutvolumen während des Versuchs unverändert bleibt, vergrößert sich bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren das Gesamtblutvolumen ab dem Messzeitpunkt PEEP 12.

Das intrathorakale Blutvolumen (Abbildung 9) und das globale enddiastolische Volumen hingegen verringern sich bei ALI-PEEP unter PEEP-Erhöhung, wobei diese unter ITBV-kontrollierter Volumengabe gleich bleiben.

Bei den Hämoglobinwerten ist in der ALI-PEEP-Gruppe keine Veränderung ersichtlich (Abbildung 10). Im Gegensatz dazu besteht eine signifikante Abweichung der Hämoglobinkonzentration zwischen den ALI-PEEP-Tieren und der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe zum Zeitpunkt PEEP 16 und 20. Diese ist bei ALI-PEEP-ITBV vermindert.

Das systemische Sauerstoffangebot sinkt in beiden Gruppen, wobei in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe bereits ab PEEP 8 ein Abfall beobachtet werden kann und bei den ALI-PEEP-Tieren erst ab einem positiven endexpiratorischen Druck von 16 cmH₂O. Im Gegensatz dazu wurde bei PEEP 20 in der ALI-PEEP-Gruppe ein signifikanter Unterschied zu den Baselinewerten beobachtet.

In diesem Zusammenhang steigt der systemische Sauerstoffverbrauch in beiden Gruppen an.

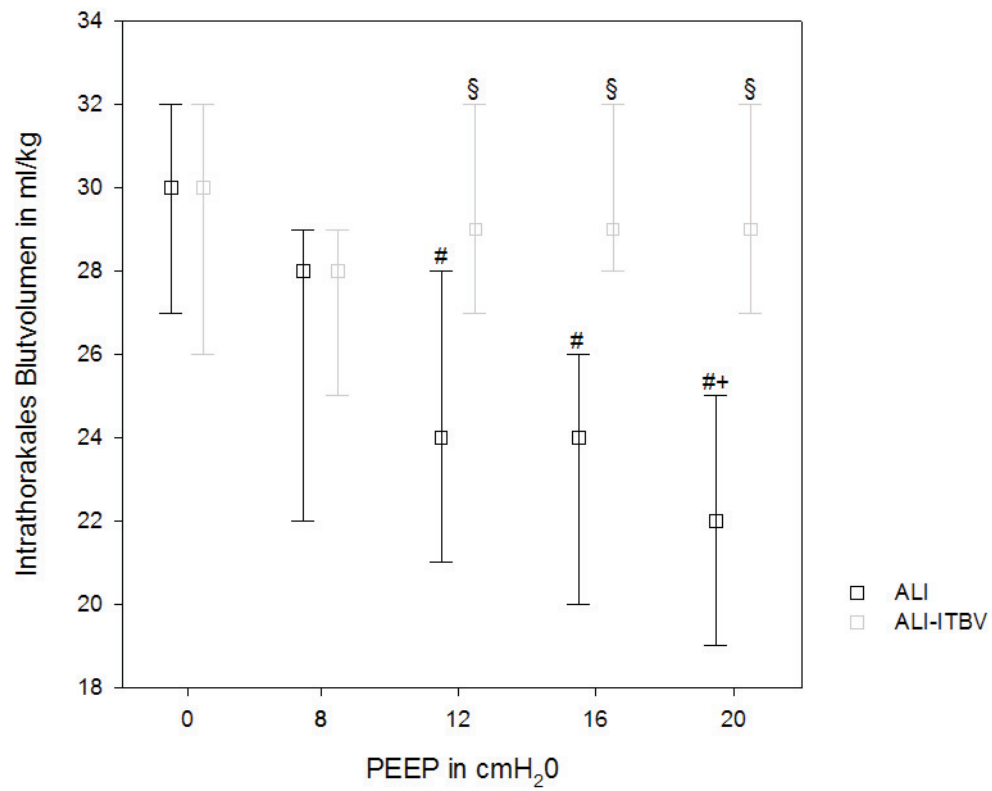


Abbildung 9: Intrathorakales Blutvolumen in ml/kg

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, \$ $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

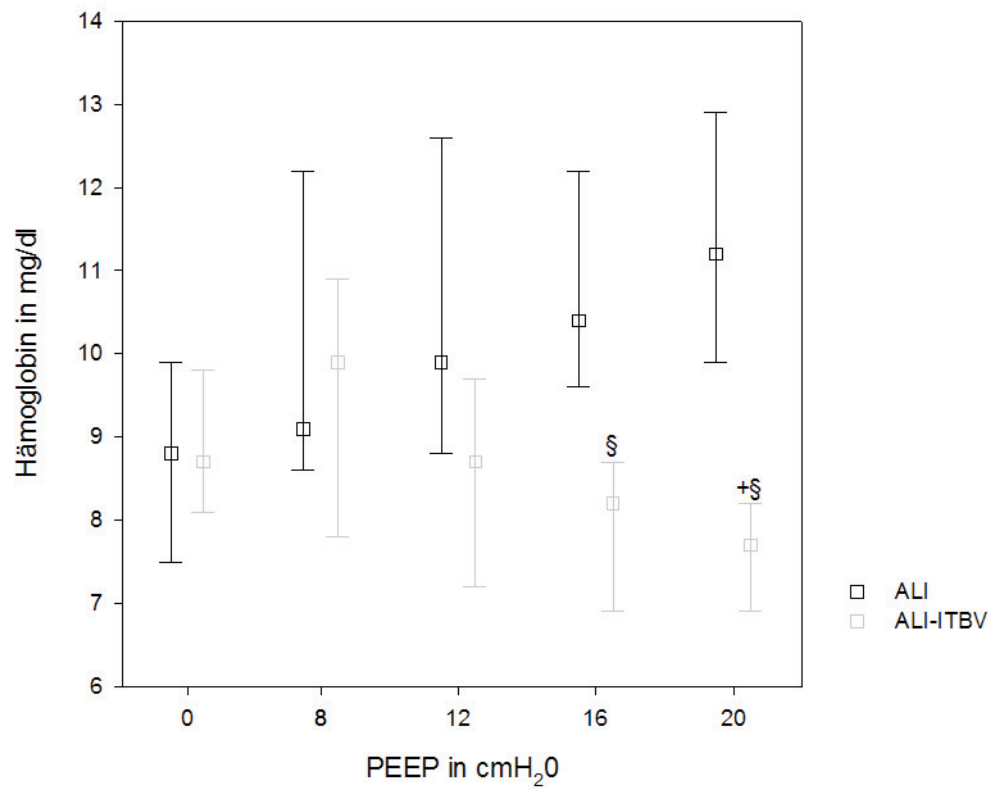


Abbildung 10: Hämoglobin in mg/dl

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

3.2 Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms

Die Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms ist in Tabelle 3 zu finden.

Der arterielle Blutfluss in der Arteria mesenterica superior ist bei den ALI-PEEP-Tieren bei PEEP 20 im Vergleich zu PEEP 0 und 8 erniedrigt. Bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren konnte keine Verminderung des Flusses in der Arterie gemessen werden. Es liegt eine signifikante Differenz zwischen den Werten beider Gruppen zum Zeitpunkt PEEP 16 und 20 vor (Abbildung 11).

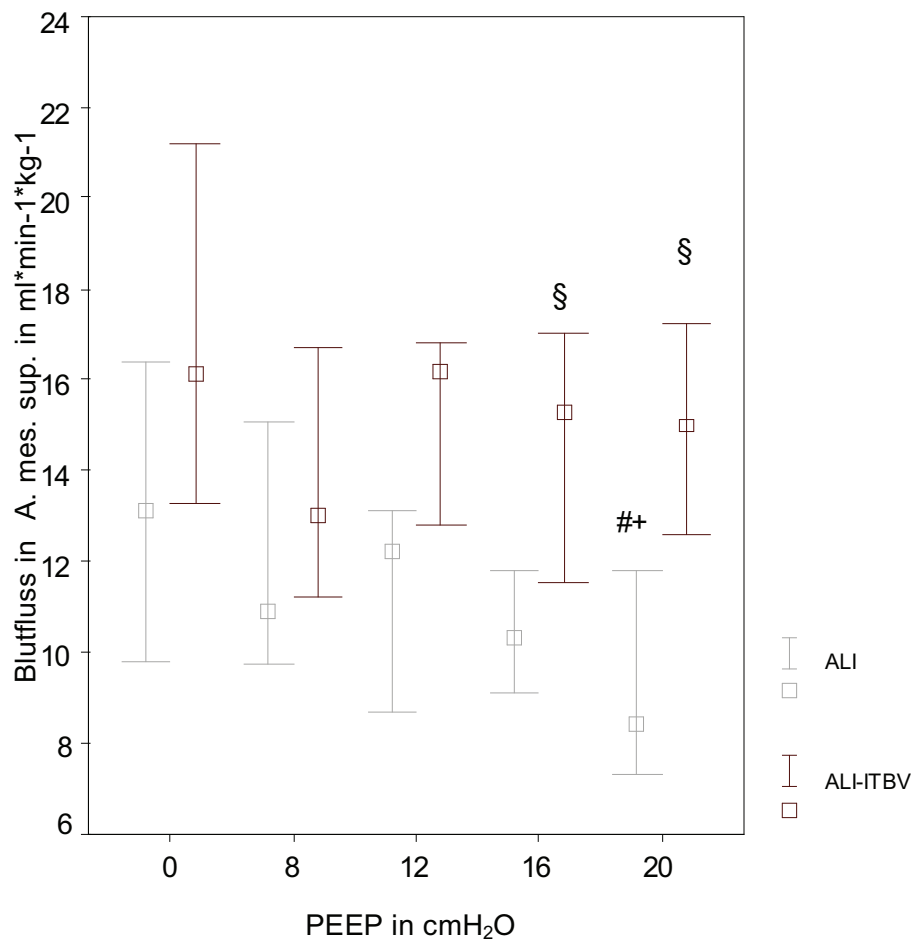


Abbildung 11: Blutfluss in der A. mesenterica superior in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

Tabelle 3: Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # p< 0.05 versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § p< 0.05 zwischen PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + p < 0.05 versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

	ALI-PEEP						
PEEP	0	8	12	16	20	0	8
SMBF / HZV (%)	12 (7,0-14)	12 (11-16)	12 (11-16)	13 (11-16)	13 (10-14)	13 (6,8-15)	13 (12-17)
Druck der Vena mesenterica superior (mmHg)	7,3 (6,4-8,4)	9,1 (9,0-10,9)	10,3 # (9,2-12,7)	11,9 #+ (11,1-13,0)	13,3 #+ (12,2-14,2)	9,7 (6,4-15)	14 # (9,3-15)
Sauerstoffangebot des Dünndarms (ml/min)	34 (27-52)	38 (29-60)	37 (29-53)	35 (31-44)	33 (26-40)	46 (29-57)	40 (29-50)
Sauerstoffverbrauch des Dünndarms (ml/min)	13,3 (11,4-18,8)	14,4 (10,5-22,9)	18,6 (10,6-20,2)	18,2 (13,9-21,3)	17,0 (13,6-20,9)	16,6 (13,3-21,6)	16,2 (13,0-21,7)
tpo ₂ in der Serosa (mmHg)	54 (50-70)	49 (43-59)	55 (48-61)	47 (40-53)	43 # (33-51)	65 (61-77)	51 (43-67)
Laktatfluss im Dünndarm (µmol·min ⁻¹)	80 (34-102)	78 (42-92)	45 (40-122)	43 (33-67)	53 (25-71)	84 (55-140)	78 (46-110)
piCO ₂ (Tonocap) (kPa)	7,1 (6,7-7,2)	9,0 # (8,5-10,4)	9,4 # (8,6-11,2)	9,3 # (8,1-11,0)	8,7 # (7,7-11,2)	7,8 (6,8-8,9)	10,8 # (9,2-11,4)
dpipaCO ₂ (kPa)	1,9 (1,4-2,2)	3,3 # (1,9-3,8)	3,6 # (2,0-4,8)	3,5 # (2,3-5,3)	3,6 # (1,8-5,7)	2,7 (1,9-3,6)	4,4 # (3,0-5,1)

Auch das Verhältnis von Blutfluss in der Arteria mesenterica superior und dem HZV unterliegt keiner signifikanten Veränderung.

Der Druck in der Vena mesenterica superior nimmt in beiden Gruppen zu. Im Gegensatz dazu verändern sich das Angebot und der Bedarf an Sauerstoff im Dünndarm in beiden Versuchsgruppen nicht.

Die Sauerstoffsättigung in der Vena mesenterica sinkt bei den ALI-PEEP-Tieren. Im Gegensatz dazu verringert sich die Sauerstoffsättigung in der Vena mesenterica während der PEEP-Erhöhung bei ALI-PEEP-ITBV nicht. Bei PEEP 16 und 20 liegt eine signifikante Differenz zwischen ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV vor (Abbildung 12).

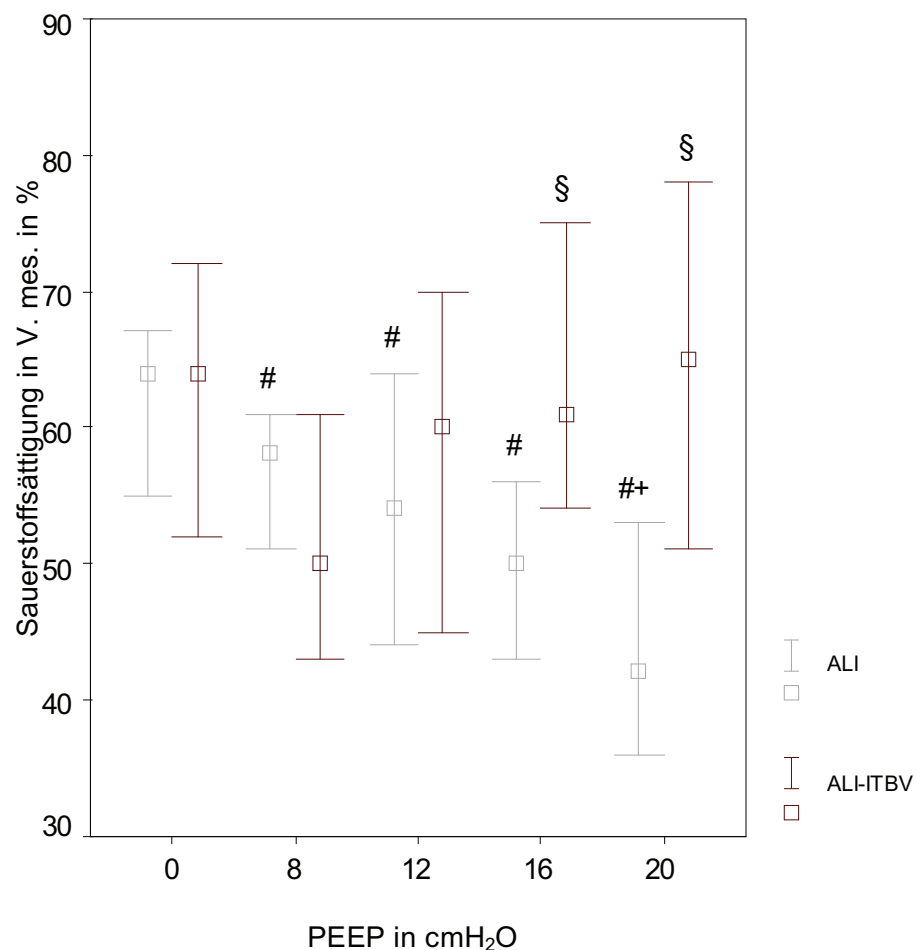


Abbildung 12: Sauerstoffsättigung in der V. mesenterica in Prozent

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

Ebenso sinkt in der ALI-PEEP-Gruppe der Gewebeoberflächenpartialdruck in der Serosa bei einem positiven endexpiratorischen Druck von 20 cmH₂O. Andererseits fällt der in der Mucosa bestimmte Gewebeoberflächenpartialdruck bereits ab PEEP 8 ab. In der Gruppe, die unter ITBV-Kontrolle Volumen erhielt, ist in der Serosa kein signifikanter Abfall nachzuweisen, doch auch in der Mucosa ist das tpO₂ nachweislich vermindert (Abbildung 13).

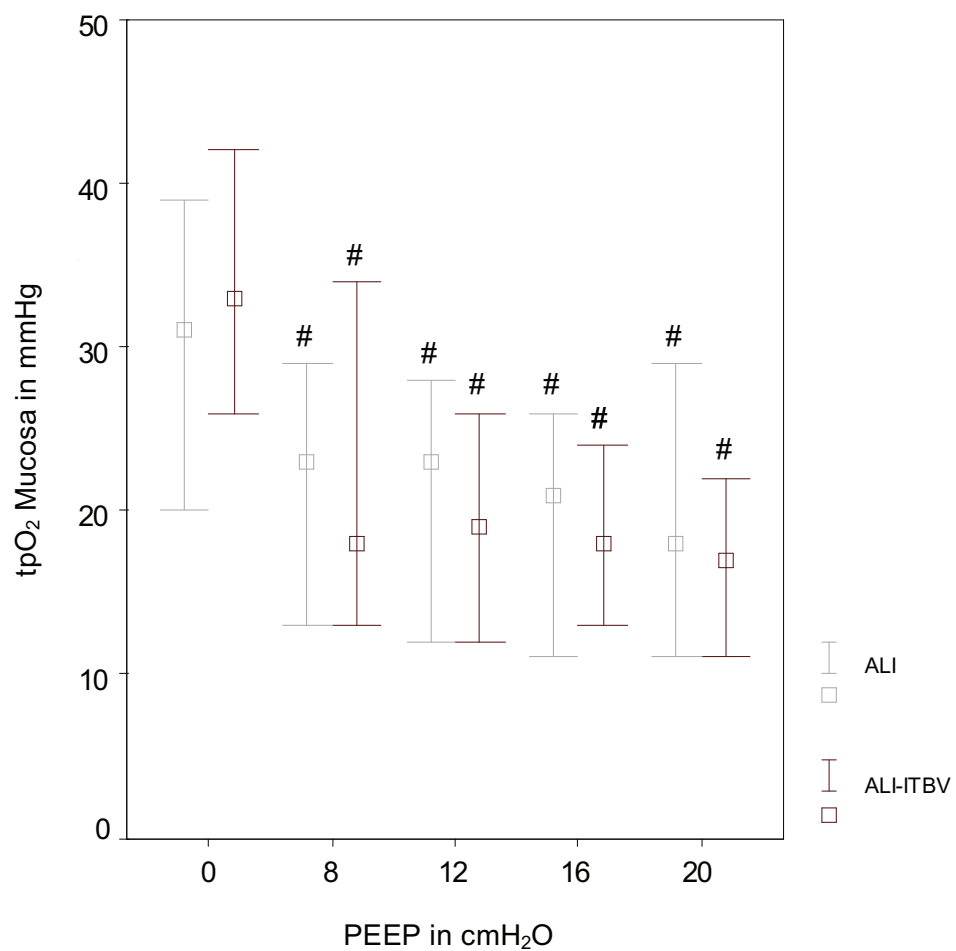


Abbildung 13: tpO₂ Mucosa in mmHg

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # p < 0.05 versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § p < 0.05 zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + p < 0.05 versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

In beiden Gruppen kann keine signifikante Veränderung im Laktatfluss nachgewiesen werden. Dagegen steigen nicht nur der Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Darmlumen, sondern auch die Differenz zwischen Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Darmlumen und Kohlenstoffdioxidpartialdruck in der Lunge, in beiden Gruppen an.

3.3 Respiratorische Messdaten

In Tabelle 4 sind die respiratorischen Messdaten dargestellt.

In beiden Gruppen bleiben das Atemzugvolumen und die Respirationsrate unter PEEP-Beatmung annähernd konstant. Sowohl in ALI-PEEP als auch in der Gruppe, in der die Tiere ITBV kontrolliert Volumen erhielten, erhöhte sich der Plateaudruck, der mittlere Atemwegsdruck und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

In ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV kann eine signifikante Verminderung der statischen Compliance nachgewiesen werden.

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck ist sowohl bei ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV bei einem PEEP von 12 und 16 cmH₂O im Vergleich zu PEEP 0 erhöht. Am Ende des Versuch jedoch, das mit einem PEEP von 20 cmH₂O erreicht ist, konnte keine Erhöhung mehr gemessen werden. Es liegt jedoch eine signifikante Differenz zu den Werten von PEEP 8 vor.

Sowohl der Sauerstoffpartialdruck (Abbildung 14) als auch der Quotient aus Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration sind in beiden Versuchsgruppen unter Beatmung mit ansteigenden PEEP-Werten im Vergleich zum Ausgangswert vermindert.

Tabelle 4: Respiratorische Messdaten

Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

	ALI-PEEP						
PEEP	0	8	12	16	20	0	8
Atemzugvolumen (ml/kg)	9,8 (9,2-10,2)	9,9 (9,7-10,6)	10,4 (9,6-10,6)	10,5 (9,6-11,1)	10,9 (9,8-11,9)	10,0 (9,3-10,8)	9,9 (9,4-10,9)
Plateaudruck (cmH ₂ O)	15,6 (13,9-18,0)	26,7 # (25,7-27,9)	30,5 #+ (29,3-32,0)	34,6 #+ (33,2-35,5)	39,9 #+ (38,1-44,4)	17,5 (16,7-18,4)	26,1 # (24,7-31,5)
mittlerer Atemwegsdruck (cmH ₂ O)	8,0 (6,9-9,0)	14,7 # (13,7-15,0)	18,5 #+ (18,0-19,4)	22,4 #+ (22,0-22,9)	26,7 #+ (26,1-28,6)	8,0 (7,6-8,3)	14,4 # (14,0-16,4)
inspiratorische Sauerstoffkonzentration (%)	24 (22-26)	51 # (50-54)	49 # (35-52)	45 #+ (29-55)	41 #+ (22-52)	25 (24-26)	51 # (50-56)
statische Compliance (ml/cmH ₂ O)	21,4 (17,8-22,8)	17,6 # (16,8-19,8)	18,4 # (16,3-20,3)	18,2 # (16,7-20,2)	18,2 # (15,9-20,4)	21,3 (18,0-21,7)	17,3 # (14,5-20,0)
Respirationsrate (1/min)	21 (20-23)	22 (20-23)	22 (20-23)	23 (20-23)	22 (20-23)	22 (22-23)	22 (22-23)
paCO ₂ (kPa)	5,2 (5,0-5,3)	6,3 # (6,0-6,6)	6,0 # (5,8-6,4)	5,9 # (5,4-6,1)	5,6 + (5,2-6,0)	5,2 (4,8-5,3)	6,4 # (6,1-6,6)
paO ₂ /fiO ₂ (mmHg)	390 (352-419)	143 # (126-170)	191 # (138-208)	225 # (124-282)	189 # (139-224)	403 (372-431)	151 # (114-187)

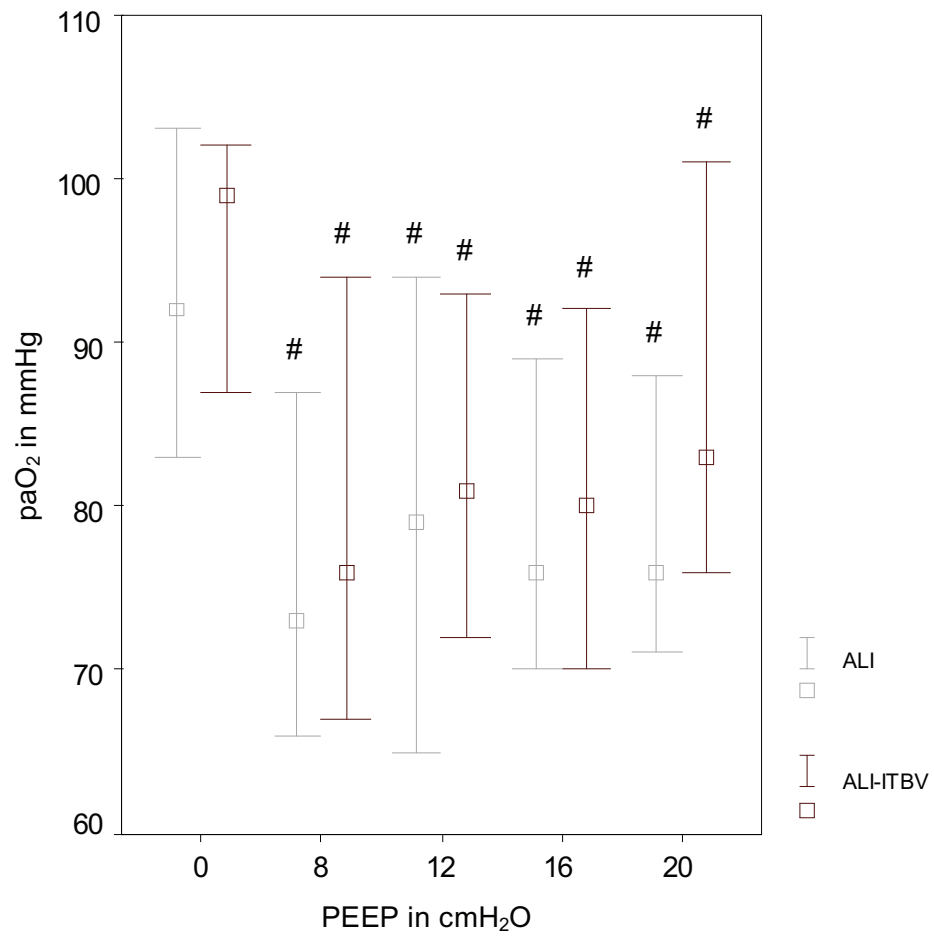


Abbildung 14: paO_2 in mmHg

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0 innerhalb der Gruppe, § $p < 0.05$ zwischen der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. + $p < 0.05$ versus PEEP 8 innerhalb jeder Gruppe.

3.4 ALI-PEEP-Kontrolle

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Kontrollgruppe aufgeführt. Die Stabilität des experimentellen Modells ist gewährleistet, da bei den Versuchstieren keine signifikanten Veränderungen in der systemischen Hämodynamik, regionalen Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms wie auch der Respiration gemessen werden konnten.

Tabelle 5: ALI-PEEP-Kontrolle

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # $p < 0.05$ versus PEEP 0.

MESSZEITPUNKT	1	2	3	4	5
SYSTEMISCHE HÄMODYNAMIK					
Herzfrequenz (1/min)	116 (103-137)	98 (97-132)	101 (91-139)	123 (99-141)	108 (96-150)
MAP (mmHg)	102 (85-111)	78 (68-104)	88 (71-109)	85,5 (75-106)	93 (78-116)
MPAP (mmHg)	16,6 (10,1-21)	35,6 # (32-43,1)	34,1 # (26,4-43)	39,45 # (33,8-44,2)	40,2 # (28,8-46,1)
PCWP (mmHg)	3 (2,8-4,2)	4,3 (3,2-6,4)	5,6 (1,2-12,8)	4,1 (1,1-6)	5,7 (2,3-7,2)
ZVD (mmHg)	1,86 (1,26-2,04)	4,08 # (3,9-4,32)	3,3 # (2,52-3,66)	2,88 (1,86-4,2)	3,84 # (1,92-4,32)
HZV-Index (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	138 (101-148)	72 # (67-85)	71 # (59-94)	75 # (58-86)	79 # (69-96)
totales Blutvolumen (ml/kg ⁻¹)	83,5 (70,2-85,3)	95,7 (81,2-103,1)	88 (80,3-107,9)	98,5 (77,6-110,7)	99,4 (82,3-114,5)
intrathorakales Blutvolumen (ml/kg ⁻¹)	27,3 (21,9-29,2)	20,5 # (20,3-25,4)	22,1 # (17,9-25,2)	20,4 # (15,8-21,9)	22,3 # (19-28,5)
Hämoglobin (mg/dl)	5,9 (5,1-7)	6,1 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,8)	7,7 (5,8-8,3)	7,1 (6-8,3)
systemisches O ₂ - Angebot (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	329,4 (317,2-457,7)	239 # (180,1-263,8)	208,6 # (186,7-294,5)	245,4 # (198,8-303,5)	265,3 # (209,9-281,9)
systemischer O ₂ -Ver- brauch (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	115,6 (89,4-134,3)	112,2 (109,9-113,7)	115,1 (92-131,9)	114,5 (107,7-123,7)	115,8 (98,1-127,8)

Tabelle 5: ALI-PEEP-Kontrolle (Fortsetzung)

Die Ergebnisse sind Mediane, sowie 25% -75% Quartile. # p< 0.05 versus PEEP 0.

MESSZEITPUNKT	1	2	3	4	5
RESPIRATORISCHE PARAMETER					
Atemzug- volumen (ml/kg)	11 (9,65-11,71)	11,43 (9,89-12,4)	11,76 (9,29-12,06)	11,89 (9,17-12,35)	11,86 (9,24-12,64)
Plateaudruck (cmH ₂ O)	17 (16,8-18,7)	30,4 # (29,2-37,7)	32,2 # (27-39,5)	35,35 # (32,1-42)	33,6 # (29-45,5)
mittlerer Atem- wegsdruck (cmH ₂ O)	7,9 (7,1-8)	16,3 # (15,1-18,3)	17 # (14,3-19,4)	17,65 # (15,5-20)	17,2 # (14,4-22,8)
Respirations- rate (1/min)	21 (20-23)	21 (20-22)	21 (20-22)	21 (20-22)	21 (20-22)
paO ₂ (mmHg)	91,35 (82,05-112,13)	89,33 (83,78-90,45)	79,35 (75,83-102,75)	88,13 (81,9-128,25)	77,33 (70,65-84)
PARAMETER DES DÜNNDARMS					
O ₂ -Angebot Dünndarm (ml/min)	44,57 (30,75-57,33)	37,96 (26,7-54,44)	39,36 (26,14-42,89)	47,22 (32,75-58,79)	46,53 (29,11-48,85)
O ₂ -Verbrauch Dünndarm (ml/min)	13,43 (9,32-15,7)	13,07 (11,34-13,59)	15,88 (11,75-18,3)	17,46 (12,71-24,5)	14,8 (9,23-19,6)
SMABF (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	17,06 (10,59-18,29)	13,43 (10-14,86)	12 (8,82-14,7)	13,43 (12,06-15,7)	13,82 (10,86-16,76)
Laktatfluss Dünndarm (μmol/min)	62 (0-116)	52 (47-70)	50 (30-90)	53 (41-86)	49 (47-76)
p _i CO ₂ (kPa)	7 (6,1-7,8)	8,7 (8-10,6)	9,3 (7,7-11)	9,05 (8,6-10,6)	9,4 # (8,5-13,4)
tpO ₂ Serosa (mmHg)	56,24 (42,45-85,24)	41,67 (40,09-63,68)	43,79 (28,47-81,57)	40,04 (9,27-78,42)	38,59 (34,5-102,2)
tpO ₂ Mucosa (mmHg)	22,73 (12,9-42,41)	20,42 (11,68-30,01)	9,27 (4,94-19,19)	11,19 (10,03-27,29)	24,72 (5,32-27,07)

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Versuchstiere

Die Entscheidung, deutsche Hausschweine als Versuchstiere zu nutzen, resultiert daraus, dass diese Spezies erhebliche Gemeinsamkeiten mit der humanen Anatomie und Physiologie des kardiopulmonalen (Beglinger 1975) wie auch gastrointestinalen Systems (Lundgren 1984) aufweist.

Da Schweine sehr sensibel auf Stresssituationen reagieren (Gronert 1980, Britt 1987), war während dieser Untersuchung eine Prämedikation der Tiere unverzichtbar. Durch sie konnte die zusätzliche Ausschüttung von Stresshormonen und anderen Transmittern reduziert werden.

4.1.2 Anästhesie

In der Vergangenheit wurde die Veränderung der Splanchnikusdurchblutung durch Opiate (Priano 1981, Tverskoy 1985), Barbiturate (Tuma 1985, Thomson 1986, Gelman 1987) und volatile Anästhetika (Thomson 1982, Lundeen 1983, Tverskoy 1985, Nöldge 1990) nachgewiesen. Um den Einfluss der Anästhesie auf den Blutfluss in Gastrointestinaltrakt zu minimieren, wurden zur Narkoseaufrechterhaltung Ketamin, Flunitrazepam und Vecuronium kontinuierlich über Perfusoren verabreicht. Diese Substanzen beeinflussen die Hämodynamik des Splanchnikusgebiets nur gering.

4.1.3 Präparation

Während der Präparation kommt es durch den chirurgischen Stress und die Manipulation am Versuchstier zur Ausschüttung von Neurotransmittern. Zudem wird eine Veränderung der Splanchnikusdurchblutung (Gelman 1976, Bohrer 1981) ausgelöst. Außerdem sollte bedacht werden, dass trotz einer Ruhephase im Anschluss an die Präparation die nachfolgend erhobenen Messergebnisse durch die chirurgische Intervention beeinflusst sind.

Da es auch durch Hypothermie (Nagano 1990) zu Veränderungen in der Hämodynamik des Splanchnikusgebiets kommen kann, wurde versucht, das Versuchstier durch verschiedene Maßnahmen vor Auskühlung zu schützen. Zu diesen zählen unter anderem die Infusion erwärmter Elektrolytlösungen, das Abdecken der eventerierten Abdominalorgane mit feuchtwarmen Tüchern oder auch die Lagerung der Tiere auf einer Wärmematte.

4.1.4 Reduktion der Lungencompliance durch Ölsäure

Die Reduktion der Lungencompliance wurde durch Ölsäure erreicht. Diese wurde nach einem von *Iber* (2007) publizierten ALI-Modell mit 5%iger Glucose vermischt und über den zentralen Venenkatheter verabreicht. Da bei diesem Modell die Reduktion der Lungencompliance für die Dauer von fünf Stunden stabil bleibt, konnten über diesen Zeitraum konstante Versuchsbedingungen hinsichtlich des Lungenschadens geschaffen werden.

Grundsätzlich kann die ALI-Induktion auf vier verschiedenen Wegen erreicht werden:

1. wiederholte Bronchiallavage mit Natriumchlorid
2. intrabronchiale Gabe von Hydrochlorid
3. intravenöse Gabe von Endotoxin
4. intravenöse Gabe von Ölsäure

Jede Vorgehensweise beeinflusst die Hämodynamik und Oxygenierung unterschiedlich. Aus den ersten beiden resultiert eine akute Hypoxämie bei stabiler Hämodynamik. Durch intravenöse Gabe von Endotoxin hingegen entsteht ein hämodynamisch instabiles Modell mit pulmonaler Hypertension, bei dem jedoch keine eindeutige Hypoxämie erreicht wird. Im Gegensatz dazu entsteht durch Ölsäure ein relativ stabiles hämodynamisches Modell mit pulmonaler Hypertension und deutlicher Hypoxämie.

Da bei der vorliegenden Untersuchung eine beeinträchtigte pulmonale Funktion mit relativ gering veränderter Hämodynamik (Hypoxämie, erhöhte statische pulmonale Compliance, pulmonale Hypertension, vermindertes HZV und wenig Veränderung im MAP) entscheidend war, wurde hierbei Ölsäure zur ALI-Induktion gewählt.

Ölsäure kann nicht in wässrigen Lösungen gelöst werden. Zudem führt sie zur Ablagerungen in den benutzten Kathetern und Leinen, die auch zum Verschluss führen können. Es gelingt nicht, diese durch Spülen zu reinigen (Iber 2007).

Die Bolus-Injektion von Ölsäure führt zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks trotz Normoxie. Dieser Druckanstieg kann weder durch Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks noch der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration verhindert werden. Aus der Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks resultiert ein Verschluss der pulmonalen Mikrogefäße und führt so, ähnlich einem pulmonalen Embolus, zum Rechtsherzversagen (Schuster 1994).

Ethanol (96%) kann als Lösungsmittel von Ölsäure genutzt werden (Grotjohan 1996, Hilker-Silva 2001, Scillia 2001). Da durch den Gebrauch von Alkohol Immunprozesse moduliert werden können (Nelson 1989, Szabo 2004), entschieden wir uns aber gegen dieses Lösungsmittel.

4.1.5 Kontrollgruppe

Anhand der Kontrollgruppe kann die Stabilität des experimentellen Modells nachgewiesen werden. Diese war gewährleistet, da bei den Versuchstieren keine signifikanten Veränderungen in der systemischen Hämodynamik, Respiration wie auch der Hämodynamik und Sauerstoffbilanz des Dünndarms nachgewiesen werden konnten. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 dargestellt.

4.1.6 Messmethoden

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens gelang mit Hilfe der Thermodilutionsmethode (Fegler 1954, Ganz 1972). Um die Messungenauigkeit zu verringern, wurde der Mittelwert aus drei Messwerten errechnet. Werte, die um zehn Prozent vom Mittelwert abwichen, wurden verworfen.

Das intrathorakale Blutvolumen konnte unter Zuhilfenahme eines COLD®-Katheters bestimmt werden. Dieser ist mit dem PULSION COLD Z-021® System verbunden. Durch Reflexfotometrie und Temperaturmessung konnte hiermit das ITBV errechnet werden.

Mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode war die Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks möglich. Mit dieser Methode können schon geringe Veränderungen der Mikrozirkulation erfasst werden (Sinagowitz 1974, Kessler 1984), selbst wenn noch keine Abweichungen in der systemischen Hämodynamik messbar sind. Zudem weist die Methode gegenüber Mikro- oder Nadelstichelektroden entscheidende Vorteile auf. So ist die Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode weniger invasiv. Es kommt zu keinen Mikrozirkulationsstörungen oder druckbedingten Gewebeischämien. Dies sind wichtige Vorteile, da so Messungenauigkeiten durch Hämatome und Mikrotraumen ausgeschlossen werden können (Conzen 1988).

Die Bestimmung des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks des Dünndarms wurde tonometrisch mit einem TONOCAPTM-System durchgeführt. *Creteur et al.* publizierten 1997, dass mit dem TONOCAPTM-System im Vergleich zur herkömmlichen Methode, die bereits 1965 von *Dawson et al.* veröffentlicht wurde, genauere Messungen durchgeführt werden können. Zudem benötigt sie nur eine Äquilibrationszeit von fünf bis zehn Minuten.

Die regionale Blutflussmessung gelang mit Hilfe eines Transit-Time-Ultraschallmesskopfs. Verschiedene Faktoren können bei dieser Methode zur fehlerhaften Messung führen. Dazu zählen unter anderem eine Größendiskrepanz zwischen Messkopf und Gefäß, ein Schaden am Gefäß, eine nur ungenügende Abpräparation der Adventitia oder ein mangelhaftes Anliegen des Ultraschallmesskopfs am Gefäß. Eine Alternative zur regionalen Blutflussmessung mit Transit-Time-Ultraschallmessköpfen wäre die von *Rudolph* und *Heymann* entwickelte Mikrosphärentechnik (Rudolph 1967, Heymann 1977). Bei dieser Technik ist keine repetitive Messung möglich, da durch die Mikrosphären die Mikrozirkulation beeinflusst wird. Zudem ist sie mit einem großen apparativen Aufwand verbunden. Als weiterer Nachteil ist die mit dieser Methodik verbundene Radioaktivität zu erwähnen. Für ihre Nutzung hätten nicht nur bestimmte gesetzliche Bestimmungen, sondern auch diverse räumliche und personelle Bedingungen erfüllt werden müssen, die die Versuchsbedingen erschwert hätten.

4.1.7 Kolloidale Volumengabe

Neben dem Volumeneffekt von Hydroxyethylstärke (HES) soll das Kolloid zu einer Verbesserung der mikrovaskären Perfusion führen (Reinhart 1989, Baum 1990, Tait 1991, Hoffmann 2002, Eichhorn 2006) und eine anti-inflammatorische Wirkung besitzen (Handrigan 2005, Vincent 2007).

Schäper et al. untersuchten 2008 in diesem Zusammenhang die intestinale Mikrozirkulation an der Ratte mit Endotoxämie nach Volumentherapie mit kolloidaler Lösung (HES) und Gelatine im Vergleich zu isotonischer Kochsalzlösung.

So konnte die Arbeitsgruppe durch frühzeitige Volumentherapie mit HES die mikrovaskuläre Perfusion des Verdauungstrakts während Endotoxämie aufrechterhalten, jedoch hatte diese Volumengabe keinen signifikanten Effekt auf die Gewebedurchblutung oder morphologische Erscheinung im experimentellen Modell.

Darüber hinaus besitzt HES antiinflammatorische Eigenschaften. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Gabe von HES während der Untersuchung Entzündungsreaktionen gehemmt wurden. Dies wurde bereits in verschiedenen Arbeitsgruppen (Ondiveeran 2004, Lee 2005, Dieterich 2006, Feng 2007, Feng 2007) nachgewiesen. Jedoch ist auffällig, dass die antiinflammatorische Wirkung bei diesen Studien erst nach 6 bis 24 Stunden einsetzt. Im Gegensatz dazu wurden die ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV-Tiere maximal fünf Stunden nach Applikation des Kolloids untersucht. Daher ist davon auszugehen, dass zu diesem frühen Zeitpunkt der antiinflammatorische Einfluss von Hydroxyethylstärke eine untergeordnete Rolle spielt. Auch *Schäper et al.* konnten in ihrer Untersuchung nach maximal drei Stunden nach Kolloidgabe keinen antiinflammatorischen Effekt nachweisen.

Ferner wird durch die Gabe von HES die Mikrozirkulation beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass sich bei einem Hämatokrit von 0,25 (entsprechend einem Hämoglobin-Wert von 8,5 mg/dl) der rheologische Effekt und die Anämie die Waage halten. Diese Konzentration an Hämoglobin lag beispielsweise bei den ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV-Tieren vor.

In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von *Nöldge* aus dem Jahr 1993 anzuführen. Sie untersuchte unter anderem den Einfluss einer akuten Hämodilution mit 6%iger HES-Lösung auf die Leber als ein Organ des Splanchnikusgebiets. Dabei konnte bei einem Hämatokrit zwischen 0,2 und 0,3 keine Minderung der hepatischen Oxygenierung gemessen werden. Diese fiel erst bei Werten um 0,15 ab.

Auch *Marini* und Kollegen (2000) untersuchten den Einfluss des Hämatokrits auf das regionale Sauerstoffangebot und den Sauerstoffbedarf bei ARDS am Tiermodell. Sie stellten heraus, dass eine Erhöhung des Hämatokrits durch Transfusionen zu keinem Anstieg des erniedrigten Sauerstoffangebots bei ARDS führt.

Ein weiterer Grund für das Verabreichen von kolloidaler Volumenersatzlösung zur Aufrechterhaltung des intrathorakalen Blutvolumens ist eine effizientere Plasmaexpansion im Vergleich zur kristalloiden Flüssigkeitsgabe. Eine Volumenbelastung durch Kristalloide hätte zu einer Reduktion der Mikrozirkulation geführt. Dies kann durch eine Untersuchung von *Marik et al.* (1997) gestützt werden. Sie verglichen die Volumentherapie mit HES und kristalloider Flüssigkeit bei Operationen an abdominalen Aortenaneurysmen. Dabei untersuchten sie den intramucosalen pH-Wert des Magens als Marker für die Gewebeoxygenierung. Hier war der Volumenbedarf in der Gruppe mit kristalloider Volumengabe um den Faktor 1,4 erhöht. Zudem war der pH-Abfall in der HES-Gruppe geringer. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass durch die Gabe des Kolloids die mikropilläre Integrität mit einer erhaltenen Gewebeoxygenierung bewahrt bleibt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Einleitung

Wie bereits erläutert, führt die Beatmung mit PEEP nicht nur zu einer Verbesserung der Oxygenierung sondern auch zu einer Verringerung der Herzfunktion (Rankin 1982, Hartmann 1992, Fujita 1993). Daraus resultiert eine Minderversorgung der Verdauungsorgane (Matuschak 1987, Johnson 1991, Jedlinska 2000), wie beispielsweise dem Duodenum. Dieser sehr ernst zu nehmenden Nebenwirkung der PEEP-Beatmung kann mit Volumengabe entgegen gewirkt werden (De Backer 2000).

Die Arbeitsgruppe um *Matuschak* (1987) untersuchte den Einfluss von PEEP-Beatmung auf den hepatischen Blutfluss bei konstant gehaltenem Herzzeitvolumen. Sie kam zu dem Resultat, dass sich die Reduktion des Blutflusses in der Leber proportional zum HZV-Abfall verhält. Um dieser Verminderung der Leberdurchblutung vorzubeugen, wurde das Herzzeitvolumen durch Volumensubstitution auf Prä-PEEP-Werte gebracht.

In diesem Zusammenhang wurden in der vorliegenden Studie lungenkranke Schweine mit ansteigendem PEEP bis maximal 20 cmH₂O beatmet. Währenddessen wurde den ALI-PEEP-ITBV-Tieren ITBV-kontrolliert Volumen zugeführt. Im Gegensatz dazu erhielten die Schweine der ALI-PEEP-Gruppe eine Basisvolumentherapie. Das Ziel der Studie war es, die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms in beiden Gruppen zu untersuchen.

Rückblickend war das Ziel der vorliegenden Untersuchung, folgende Fragen zu beantworten:

- Hat die reduzierte Lungencompliance der Tiere einen Einfluss auf die Situation des Dünndarms während der PEEP-Therapie?
- Wenn ja, in welchem Ausmaß führt die Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks bei Tieren mit verminderter Lungencompliance zur Reduktion der Oxygenierung?

Ist es möglich, durch ITBV kontrollierte Volumensubstitution die Minderperfusion des Dünndarms während der PEEP-Beatmung bei lungenkranken Schweinen zu beeinflussen?

4.2.2 Systemische Hämodynamik

Bei der Beatmung mit PEEP, bei der der endexpiratorische Druck positiv bleibt, steigt der intrathorakale Druck an (Winsö 1986). Durch diese Druckerhöhung wird der Blutfluss in den Pulmonalarterien (Rankin 1982, Smith 1982, Pinsky 1984), wie auch das intrathorakale Blutvolumen reduziert (Quebbeman 1977, Slutsky 1983). Der Abfall des HZV unter Beatmung mit PEEP wurde in der Vergangenheit einerseits durch eine verminderte Gefäßkapazität (Nanas 1992) und den reduzierten venösen Rückfluss (Fessler 1993) erklärt. Andererseits kann dies durch verschiedene andere Mechanismen begründet werden. Hierzu zählen beispielsweise eine verminderte myokardiale Leistung (Liebman 1978) und das Auftreten von negativ inotropen Substanzen im Blut (Grindlinger 1979).

Aus den genannten Mechanismen resultiert ein Abfall der Vorlast (Dorinsky 1983) und des enddiastolischen ventrikulären Blutvolumens (Denault 2000). Dadurch, dass sich weniger Blut im linken Ventrikel befindet, das bei erneuter Kontraktion in die Aorta ausgeworfen werden kann, sinkt das HZV. Daraus resultiert natürlich ein verminderter Blutfluss, der zur Versorgung des Dünndarms zur Verfügung steht. Selbst Dopamin oder Dobutamin-Gaben ermöglichen es nicht, die durch PEEP-Beatmung entstandene Reduktion des HZV und den verminderten mesenterialen Blutfluss zu verbessern (Lee 1998). Es erwies sich als sinnvoll, bei mechanisch beatmeten Patienten das ITBV zu bestimmen. Dieser Parameter vermittelt einen Anhaltspunkt über das zirkulierende Blutvolumen (Lichtwarck-Aschoff 1992). Normalerweise entsprechen ungefähr 75 Prozent des ITBV dem Blutvolumen in den Ventrikeln des Herzens. Folglich ist dieser ein guter Indikator für die totale Vorlast (Hedenstierna 1992).

Das intrathorakale Blutvolumen setzt sich aus dem pulmonalen Blutvolumen und dem globalen enddiastolischen Volumen zusammen. Beim GEDV handelt

es sich um die Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und Ventrikel. Es wurde ebenfalls während dieser Untersuchung bestimmt. Das ITBV korreliert mit dem HZV sowie dem Schlagvolumen und reflektiert so die kardiale Vorlast. Da die drei thorakalen Kompartimente extravasales Lungenwasser, intrathorakales Blutvolumen und intrathorakales Gasvolumen sich stark gegenseitig beeinflussen, kommt es beim Anstieg des ITBV je nach Permeabilitätsgrad auch zu einem erhöhten EVLW. So führt eine übermäßige Volumengabe zum Anstieg des EVLW und zur Erhöhung der Atemanstrengung, denn bei jedem Atemzug muss das zusätzliche Volumen mit angehoben werden.

Durch an das ITBV angepasste Volumengabe gelingt es in der vorliegenden Untersuchung, dem aus der PEEP-Beatmung resultierenden Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks entgegen zu wirken. Die deutliche Zunahme des totalen Blutvolumens führt sogar dazu, dass der Druck auf höhere Werte als vor Beginn der positiven endexpiratorischen Beatmung ansteigt. Um die Herzleistung zu beurteilen, wurde während der Untersuchung das HZV bestimmt. Bei dieser Größe handelt es sich um das Volumen, das pro Kilogramm Körpergewicht vom Herzen gefördert wird. Die PEEP-Beatmung führt zur Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens und damit auch zur Verringerung des Volumens, das dem Herzen zu Verfügung steht. Durch die Messung des ITBV und der anschließenden Gabe von Infusionen konnte diese Größe annähernd konstant gehalten werden. Dadurch steht dem Herzen ein gleich bleibendes Blutvolumen zur Verfügung. Somit wird einem Abfall des kardialen Index und einem daraus resultierenden Abfall der Herzleistung entgegen gewirkt.

Der Volumenmangel, der in der ALI-PEEP-Gruppe zu beobachten ist, wird bei Betrachtung der Herzfrequenz deutlich. Aus dem Abfall des ITBV in dieser Gruppe resultiert eine Tachykardie. Das Herz versucht folglich, den Volumenmangel durch Frequenzsteigerung auszugleichen. Da dieser Mangel an Volumen in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe kompensiert wurde, bleibt die Frequenz hier konstant. Dies wird ebenfalls bei Betrachtung des Schlagvolumens ersichtlich. Es verändert sich bei ALI-PEEP-ITBV nicht.

Auch die Hämoglobinwerte spiegeln die Volumentherapie wieder. In der ALI-PEEP-Gruppe, in der ein Mangel an Volumen herrscht, wird eine erhöhte Konzentration gemessen. Dieser Anstieg kommt dadurch zustande, dass das Verhältnis vom Hämoglobin zur Flüssigkeit im Blut zunimmt, da sich der flüssige Anteil beispielsweise als Folge von Stoffwechselprozessen vermindert. Bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren hingegen kann der so genannte „Verdünnungseffekt“ nachgewiesen werden, denn hier sinkt die Konzentration an Hämoglobin. Jedoch handelt es sich hierbei nur um eine scheinbare Abnahme, da der flüssige Anteil im Blut zunimmt und die Menge an Hämoglobin gleich bleibt. Somit verändert sich das Verhältnis zwischen diesen Blutbestandteilen und es resultiert ein Absinken der Hämoglobinkonzentration.

Wie bereits beschrieben, nimmt während der PEEP-Beatmung der intrathorakale Druck zu. So steigen in beiden Gruppen auch der mittlere pulmonalarterielle Druck, der zentralvenöse Druck sowie der pulmonalarterielle Verschlussdruck. Dabei sind diese in der Gruppe mit ITBV-kontrollierter Volumengabe durch das vermehrte totale Blutvolumen gegenüber der Gruppe mit Basisvolumentherapie leicht erhöht.

Im Gegensatz zu ALI-PEEP-Gruppe ist es bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren durch IBTV-kontrollierte Volumentherapie möglich, einen aus der PEEP-Beatmung resultierenden Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks zu verhindern und die Herzfrequenz konstant zu halten .

4.2.3 Systemische Oxygenierung

Nach Reduktion der Lungencompliance mit Hilfe der Ölsäure vermindert sich das systemische Sauerstoffangebot. Beim ARDS weisen große pulmonale Bereiche eine pathologische Ventilation und Perfusion auf. In diesen Regionen findet kein Gasaustausch statt (Lewandowski 2002). Auch bei ALI, welches sich im Grad der Oxygenierungsstörung vom ARDS unterscheidet, ist der pulmonale Gasaustausch vermindert. Dieser verringerte Gasaustausch und andere Ursachen, wie beispielsweise die Zunahme des EVLW, führen zu einem verringerten systemischen Sauerstoffangebot.

Der systemische Sauerstoffverbrauch hingegen nimmt, wie auch im weiteren Verlauf der Untersuchung, in beiden Gruppen zu. Dieses lässt sich auf die Entzündungsreaktion zurückführen, die aus dem durch Ölsäure herbeigeführten Lungenschaden resultiert (Schuster 1994).

Zudem steigen, nach Induktion des Lungenversagens und Beatmung mit einem PEEP von 8 cmH₂O, der zentralvenöser Druck (ZVD), der mittlere pulmonalarterielle Druck und der pulmonalarterielle Verschlussdruck. Der Anstieg des Drucks in der Pulmonalarterie ist charakteristisch für ALI. Er korreliert mit dem Ausmaß des Lungenschadens (Lewandowski 2002).

Nun stellt sich die Frage, ob durch das vermehrt zur Verfügung stehende Volumen auch das systemische Sauerstoffangebot verbessert wird. Letztlich verändert sich die Menge an Hämoglobin, dem für den Sauerstofftransport verantwortlichen Blutbestandteil, nicht.

Es fällt auf, dass in beiden Versuchsgruppen das Sauerstoffangebot weiter abnimmt. Doch fällt das Sauerstoffangebot, besonders bei einem PEEP von 20 cmH₂O, in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe nicht so stark ab, wie es bei den Tieren mit Basisvolumentherapie zu beobachten ist. Hier ist eine Signifikanz zu den Baseline-Werten in der gleichen Gruppe nachzuweisen.

In diesem Zusammenhang ist folgende Überlegung sinnvoll: Das systemische Sauerstoffangebot berechnet sich wie folgt:

$$DO_{2GES} = O_2\text{-Gehalt}_a * HZV * 10$$

Dementsprechend resultiert aus einem größeren Herzzeitvolumen, wie es in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe der Fall ist, ein größeres systemisches Sauerstoffangebot. Doch auch der arterielle Sauerstoffgehalt fließt in die Formel mit ein. Dieser errechnet sich aus der Gleichung:

$$O_2\text{-Gehalt}_a = Hb * 1,34 * S_aO_2 + p_aO_2 * 0,0031$$

So nimmt auch die durch den „Verdünnungseffekt“ verminderte Hämoglobinkonzentration Einfluss auf die Berechnung der systemischen Sauerstoffkonzentration. In der ALI-PEEP-Gruppe ist die Konzentration an diesem Blutbestandteil durch den Volumenmangel erhöht. Dieser ist bei der Berechnung des Sauerstoffangebots stärker gewichtet als bei den Tieren, die ITBV-kontrolliert Volumen erhielten. Doch hat vermutlich der

hämodilutionsbedingte Effekt des vermehrten Volumens einen größeren Einfluss als die Hämoglobinkonzentration, da das systemische Sauerstoffangebot bei höheren PEEP-Werten in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe weniger stark abfällt als bei den Tieren, die konstant Volumen infundiert bekamen.

Das systemische Sauerstoffangebot sinkt in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe weniger stark, als bei den Tieren mit Basisvolumentherapie.

4.2.4 Regionale Hämodynamik

Durch die an das intrathorakale Blutvolumen angepasste Volumengabe bei den ALI-PEEP-ITBV-Tieren gelingt es, dem Blutflussabfall in der Arteria mesenterica superior, der bei der Gruppe mit Basisvolumentherapie gemessen wurde, entgegen zu wirken. Dieser Abfall kommt durch die Verringerung des Herzzeitvolumens, beziehungsweise des kardialen Index, zu Stande. Diese Abhängigkeit kann dadurch bewiesen werden, dass der Quotient von Blutfluss in der Arteria mesenterica superior und Herzzeitvolumen annähernd gleich bleibt (siehe Tabelle 3).

Bredenberg et al. untersuchten 1983 den Einfluss des Herzzeitvolumens auf die Hämodynamik der Leber während PEEP-Beatmung und kamen zu dem Resultat, dass die Einschränkung der portalen Hämodynamik primär aus dem verminderten HZV resultiert. *Dorinsky* (1987) stellte hingegen heraus, dass der Abfall des HZV im Splanchnikusgebiet vom PEEP-Level abhängig ist.

Kiefer et al. (2000) zeigten bei sechs Patienten mit ALI, dass die Beatmung mit ansteigenden PEEP-Werten keinen konstanten Effekt auf den Blutfluss im Splanchnikusgebiet bewirkte, wenn der kardiale Index stabil blieb und die Patienten innerhalb des linearen Teils der PV-Kurve beatmet wurden. Zu berücksichtigen ist, dass während dieser Untersuchung die Patienten maximal mit einem PEEP in der Höhe von 10-14 cmH₂O beatmet wurden. Somit ist fraglich, ob möglicherweise bei höheren PEEP-Werten die Hämodynamik des Splanchnikusgebiets beeinflusst worden wäre.

Im Gegensatz dazu blieb in einer Untersuchung durch *Love et al.* (1995) der mesenteriale Blutfluss PEEP-beatmeter Ratten trotz Normalisierung des

Herzzeitvolumens durch Volumengabe vermindert. Die Arbeitsgruppe vermutete, dass durch den positiven endexpiratorischen Druck eine Umverteilung von Volumen hinaus aus den Mesenterialgefäßen verursacht wird. Dieser Mechanismus sollte nach Meinung von *Love et al.* (1995) unabhängig von dem auf das Abdomen wirkenden Druck sein.

Wie auch in Gefäßen des Thorax kommt es in der Vena mesenterica superior durch die PEEP-Beatmung zu einer Druckerhöhung. Diese ist ebenso wie der PEEP ansteigend. Zusätzlich sind diese in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe höher als in der Gruppe mit der gleich bleibenden Volumengabe. Diese Erhöhung resultiert, wie auch in den Gefäßen des Thorax, aus der vermehrten Volumenbelastung.

Durch ITBV-kontrollierte Volumengabe kann der Abfall des Blutflusses in der Arteria mesenterica superior, im Gegensatz zu den Tieren mit Basisvolumentherapie, verhindert werden.

4.2.5 Regionale Oxygenierung

Durch die herbeigeführte Lungenschädigung kommt es zum Abfall des tpO_2 in der Mucosa. Dies ist auf die Verminderung des systemischen Sauerstoffangebots zurückzuführen. Zudem kommt es durch die pulmonale Schädigung zur Ausbildung einer Inflammation (SIRS). Außerdem steigt durch die Verminderung der pulmonalen Funktion der duodenale Kohlenstoffdioxidpartialdruck und die Differenz vom arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck und dem selbigen im Dünndarm.

Die mit dem Tonocap gemessenen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke sollten unter Vorbehalt betrachtet werden, da sie stark vom arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck beeinflusst werden. Günstiger verhält es sich mit der Differenz zwischen $paCO_2$ im Darmlumen und $paCO_2$ im arteriellen Blut. Hier kann in beiden Gruppen ein Anstieg gemessen werden. Vermutlich wird dies durch das „systemic inflammatory response syndrome“ verursacht, an dem die Tiere litten. Mit SIRS muss laut Definition gerechnet werden, wenn die Körpertemperatur höher als 38 oder niedriger als 36 Grad Celsius ist, die

Herzfrequenz mehr als 90 Schläge in der Minute aufweist, eine Hyperventilation vorliegt oder wenn die Zahl der Leukozyten höher als 12.000 oder niedriger als 4.000 Zellen/ μ l ist. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden weder die Leukozytenzahl bestimmt, noch hatten die Tiere einen eigenen Atemantrieb, da sie maschinell beatmet wurden. Jedoch ist von einem SIRS auszugehen, da die Herzfrequenz bei allen Tieren über 90/min liegt. Die Körpertemperatur wurde aufgrund der Versuchsbedingungen konstant gehalten und kann so nicht zur Interpretationen genutzt werden.

Die Bezeichnung „SIRS“ wurde 1992 durch eine Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicians (ACCP)“ und der „Society of Critical Care Medicine (SCCM)“ eingeführt. Dieser Begriff soll eine Grundlage für die komplexen Symptome, unabhängig von deren Ursache bieten, die aus einer Aktivierung der Immunabwehr resultieren. Es wird davon ausgegangen, dass SIRS durch lokale oder generalisierte Infektionen, Traumata, thermale Schädigungen oder auch sterile entzündliche Prozesse, wie zum Beispiel eine akute Pankreatitis, entsteht (Levy 2003).

So kann auch bei einem durch Ölsäure induzierten Lungenversagen ein SIRS vorliegen. *Schuster* berichtete 1994 in seiner Übersichtsarbeit über ALI, dass der Lungenschaden bei ALI unabhängig von Entzündungszellen wie beispielsweise Leukozyten entsteht. Im Gegensatz dazu resultiert aus diesem herbeigeführten Schaden eine Immunantwort.

In beiden Versuchsgruppen ist zwar eine Tendenz zum Abfall des Sauerstoffangebots im Dünndarm zu beobachten, allerdings konnte für diese Messwerte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass in der Gruppe mit Volumentherapie, die an das ITBV angepasst wurde, der Abfall bei einem PEEP von 20 cmH₂O geringer ist als bei den Tieren, die während des gesamten Versuchsablaufs die gleiche Menge Flüssigkeit infundiert bekamen. Dies resultiert aus dem Abfall des systemischen Sauerstoffangebots. Der hämodilutionsbedingte Effekt hat einen stärkeren Einfluss als die Konzentration an Hämoglobin, da das Sauerstoffangebot im Dünndarm ebenfalls vom Sauerstoffgehalt in der Arterie abhängig ist. Die Gleichungen finden sich im Kapitel 2.6.6 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. In

diesem Zusammenhang muss die Sauerstoffsättigung der Vena mesenterica beachtet werden. Sie verringert sich in der Mesenterialvene bei den ALI-PEEP-Tieren signifikant. Dies ist ein Hinweis auf eine erhöhte Sauerstoffextraktion im Dünndarm. In der ITBV-Gruppe hingegen variieren die Messwerte nur minimal. Dementsprechend ist hier die Sauerstoffausschöpfung durch die Mikrozirkulation im Gegensatz zu ALI-PEEP vermindert. Dementsprechend kann durch ITBV-kontrollierte Volumengabe die Sauerstoffextraktion im Dünndarm konstant gehalten werden.

Auch bei acht von *Aneman et al.* (1999) untersuchten Patienten führte eine Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck, wie auch bei den ALI-PEEP-Tieren in der vorliegenden Untersuchung, zum Absinken der mesenterialen Perfusion. In diesem Zusammenhang veränderte sich das mesenteriale Sauerstoffangebot in Abhängigkeit vom Blutfluss.

In der vorliegenden Untersuchung kann ein starker Abfall des Gewebesauerstoffpartialdrucks in der Serosa des Dünndarms durch ITBV-kontrollierte Volumengabe verhindert werden. Im Gegensatz dazu sank trotz dieser Volumengabe der Gewebesauerstoffpartialdruck in der Mucosa, wie auch in der Gruppe mit Basisvolumentherapie, ab. Es ist anzunehmen, dass die Mucosa des Dünndarms sehr sensibel auf den Abfall des systemischen Sauerstoffangebots reagiert, so dass in der Mucosa schon ein Abfall des tpO_2 zu beobachten ist, wenn zum Beispiel in der Serosa oder auch in anderen Organen des Körpers noch keine Veränderung zu verzeichnen ist.

Fournell et al. (1998) machten ähnliche Beobachtungen, als sie den Einfluss der PEEP-Beatmung auf die Magenmucosa untersuchten. Der HbO_2 in der Mucosa des Magens normalisierte sich nach Erreichen von Herzzeitvolumina mit Werten, die vor der Beatmung mit PEEP gemessen wurden, nicht völlig.

Auch *Sakka et al.* (2001) kamen bei einer Untersuchung von Patienten im septischen Schock zu dem Ergebnis, dass ein Anstieg des HZV durch Volumengabe nicht zwangsläufig zu einem vermehrten Blutfluss in der Splanchnikusregion führt.

Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um *Lehtipalo* (2001) mit PEEP-beatmeten Schweinen trotz vermindertem Gewebesauerstoffpartialdruck keine Veränderung in der Perfusion der jejunalen Mucosa nachweisen. Zu berücksichtigen hierbei ist, dass die PEEP-Level mit maximal 12 cmH₂O eher moderat waren.

Ähnliche PEEP-Werte nutzten auch *Bruhn* und Kollegen (2004). Sie konnten bei einem PEEP von 10-15 cmH₂O keine negativen Effekte auf die Durchblutung der Magenmucosa nachweisen.

Akinci et al. (2003) konnten bei 17 mit PEEP-beatmeten Patienten mit ARDS keine Verschlechterung der intramucosalen Magendurchblutung nachweisen. Bei dieser Untersuchung wurde durch PEEP-Titration das optimale PEEP-Niveau gefunden, unter dem eine Verbesserung der Oxygenierung stattfand. Maximal wurde ein PEEP von $13,3 \pm 2,9$ cmH₂O erreicht. Bei Beatmung mit diesem PEEP konnte nach Normalisierung des Herzzeitvolumens durch Volumengabe keine Veränderung der Durchblutung der Magenmucosa gemessen werden.

In der Untersuchung von *Akinci et al.* (2003) wie auch *Bruhn et al.* (2004) wurde der Einfluss der PEEP-Beatmung auf die Hämodynamik der Magenmucosa betrachtet. Möglicherweise reagiert diese im Vergleich zur Mucosa des Duodenums weniger sensibel auf die veränderte systemische Hämodynamik. Zusammenfassend sollte herausgestellt werden, dass die verwendeten PEEP-Level im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung eher moderat waren. So wurde bei *Lehtipalo* (2001), *Akinci et al.* (2003) wie auch *Bruhn et al.* (2004) ein maximaler positiver endexpiratorischer Druck von circa 15 cmH₂O appliziert.

Dass weder in ALI-PEEP noch in ALI-PEEP-ITBV eine signifikante Veränderung im Laktatfluss nachgewiesen werden konnte, stimmt mit den Ergebnissen von *Berendes et al.* (1996) überein. Diese Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von PEEP-Beatmung auf die Oxygenierung und Laktatproduktion im Splanchnikusgebiet bei Patienten ohne Lungenschädigung. Sie konnte unter anderem keinen Anstieg der Laktatkonzentration nachweisen. Die Autoren vermuteten, dass, wenn

während der PEEP-Beatmung die Oxygenierung systemisch und im Splanchnikusgebiet kritisch reduziert gewesen wäre, eine vermehrte Laktatproduktion stattgefunden hätte. Aus diesem Grund gehen sie davon aus, dass das reduzierte Sauerstoffangebot noch ausreichte, um den Sauerstoffbedarf zu decken und so eine kritische Reduktion der Oxygenierung systemisch und des Splanchnikusgebiets nicht stattfand.

Durch ITBV-kontrollierte Volumengabe gelingt es, die Sauerstoffsättigung der Vena mesenterica im Vergleich zu den ALI-PEEP-Tieren konstant zu halten. Ein Anstieg der Sauerstoffextraktion im Dünndarm kann somit bei ALI-PEEP-ITBV verhindert werden.

4.2.6 Beatmung

Durch die akute Lungenschädigung kommt es zur Verminderung der statischen Compliance, des paO_2 und des Quotienten von paO_2 und fiO_2 . Außerdem steigt der $paCO_2$ signifikant an.

Das Verhältnis zwischen Sauerstoffpartialdruck in der Arterie und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration wird auch als Horowitz-Index bezeichnet. Durch den Horowitz-Index kann ARDS beziehungsweise ALI definiert werden. Nach der europäisch-amerikanischen Konsensuskonferenz zum Thema ARDS handelt es beim „acute lung injury“ um einen Zustand mit beeinträchtigter Oxygenierung. Es ist definiert als Verhältnis von paO_2 zu FiO_2 , welches ≤ 300 ist, unabhängig davon, wieviel positiver endexpiratorischer Druck genutzt wird, um die Atmung des Patienten zu unterstützen. Außerdem sind beim ALI beidseitige pulmonale Infiltrate auf der frontalen Röntgen-Thoraxaufnahme und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck ≤ 18 cmH₂O nachzuweisen. Zudem sollten keine klinischen Zeichen für einen erhöhten linksatrialen Druck auf der Thorax-Röntgenaufnahme oder aufgrund von anderen klinischen Daten gefunden werden.

Die Definition von ARDS beinhaltet die gleichen drei Merkmale, jedoch muss das Verhältnis von paO_2 zu FiO_2 unabhängig vom PEEP-Niveau ≤ 200 sein (Bernard 1994).

In der vorliegenden Untersuchung kann anhand des Horowitz-Index das durch Ölsäure induzierte Vorliegen von ALI nachgewiesen werden. Nach Infusion bei PEEP 0 ist der Horowitz-Index in beiden Status ab PEEP 8 immer ≤ 300 .

Der Plateaudruck sowie der mittlere Atemwegsdruck steigen bei allen Tieren signifikant an. Bei der PEEP-Beatmung wirkt ein positiver endexpiratorischer Druck auf die Lungen, dieser addiert sich mit dem in der Lunge vorhandenen Druck und daraus resultiert eine Druckerhöhung um den PEEP-Wert.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurde im Verlauf des Versuchs erhöht, um auch nach der pulmonalen Schädigung mit Ölsäure eine adäquate Oxygenierung zu gewährleisten.

Die Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks in der Lunge in beiden Gruppen verbessert sich mit steigenden PEEP-Drücken etwas, jedoch liegt immer noch eine signifikante Verringerung des Sauerstoffpartialdrucks vor. Zudem steigen in der ALI-PEEP-ITBV-Gruppe die Werte tendenziell mit ansteigenden PEEP-Werten stärker an, wobei hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachzuweisen sind.

Der Anstieg des pulmonalen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks nach Applikation der Ölsäure in beiden Gruppen vermindert sich nach Therapie mit immer höheren PEEP-Werten, bis in beiden Gruppen bei einem PEEP-Level von 20 cmH₂O keine signifikante Erhöhung mehr nachzuweisen ist.

In diesem Zusammenhang soll der Einfluss des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks auf die Perfusion im Splanchnikusgebiet erläutert werden. Durch Hyperkapnie kommt es zur vermehrten (Mathie 1983, Hughes 1979, Winsö 1985) und bei Hypokapnie zur verminderten Durchblutung des Darms und der Leber (Gelman 1985, Hughes 1979). Auch der Sauerstoffpartialdruck nimmt Einfluss auf die Hämodynamik in der Splanchnikusregion. Sowohl Hypoxie (Mathie 1983) als auch Hyperoxie (Hughes 1979, Koehler 1985) führen zur Veränderungen der Zirkulation im Splanchnikusgebiet. Zusammenfassend muss also davon ausgegangen werden, dass Hypoxie und Hyperkapnie, die während der Untersuchung teilweise gemessen werden konnten, auch Einfluss auf die Durchblutung im Duodenum nehmen.

4.2.7 Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen

Iber et al. (2004) untersuchten den Einfluss von ansteigenden PEEP-Werten auf die Durchblutung und Oxygenierung des Dünndarms bei 20 lungengesunden Schweinen. Sie verglichen eine Gruppe von Tieren, die eine Basisvolumentherapie erhielten mit einer, die ITBV-kontrolliert Volumen verabreicht bekamen. Durch eine an das ITBV angepasste Volumengabe konnten das Herzzeitvolumen und der daraus resultierende Fluss in der Arteria mesenterica superior bis zu einem PEEP von 20 cmH₂O konstant gehalten werden. Außerdem sank das Sauerstoffangebot im Dünndarm nicht so stark ab wie in der Gruppe mit Basisvolumentherapie. Zudem blieb der Sauerstoffverbrauch unverändert. Die Arbeitsgruppe um *Iber* kam zu dem Ergebnis, dass wenn PEEP-Therapie auf höheren Niveaus nötig ist, ITBV-kontrollierte Volumentherapie eine gute Möglichkeit ist, die ungünstigen Effekte von PEEP auf den Dünndarm zu verringern.

Einen ebenso positiven Einfluss hat auch in der vorliegenden Studie die ITBV-gesteuerte Volumentherapie auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms. Wie auch bei der Untersuchung an lungengesunden Schweinen von *Iber et al.* (2004) gelang es bei den Tieren mit einem Ölsäure-induzierten Lungenversagen, den Blutfluss in der Mesenterialarterie in einem konstanten Bereich zu halten. Außerdem blieb der Sauerstoffverbrauch des Dünndarms, wie auch bei der Untersuchung der Tiere ohne Schädigung der Lunge, unverändert.

Jedoch konnte bei der vorliegenden Studie kein signifikanter Abfall des Sauerstoffangebots im Dünndarm in der Gruppe mit Basisvolumentherapie wie auch bei den Tieren mit an das ITBV angepasster Flüssigkeitszufuhr gemessen werden. So ist davon auszugehen, dass sich unter reduzierter Lungencompliance der PEEP weniger stark auf das Gefäßsystem überträgt.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Ergebnissen findet sich bei Betrachtung der Differenz zwischen arteriellem und intestinalem Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Durch *Iber* und Kollegen konnte keine Veränderung gemessen werden. Bei den ALI-PEEP-Tieren jedoch fand sich in beiden Gruppen eine Erhöhung dieser Differenz. Hingegen ist keine

Differenzierung dahingehend möglich, ob dies aus der reduzierten Lungenfunktion oder aus dem SIRS resultiert. Vermutlich ist die Erhöhung der Differenz zwischen arteriellem und intestinalem Kohlenstoffdioxid-partialdruck bei den Tieren der ALI-PEEP und ALI-PEEP-ITBV-Gruppen multifaktoriell bedingt.

Iber et al. publizierten in der Vergangenheit zwei weitere Studien zum Thema ITBV-kontrollierter Volumengabe bei PEEP-Therapie (2004). Dabei untersuchten sie die hepatische Perfusion und Oxygenierung bei lungengesunden Schweinen und Tieren mit Ölsäure-induziertem ALI. Auch in der Leber ermöglichte die ITBV-kontrollierte Volumengabe bei lungengesunden Tieren die Aufrechterhaltung des hepatischen arteriellen Blutflusses und des totalen Blutflusses in der Leber bis zu einem PEEP von 15 cmH₂O. Zudem war der Abfall des Sauerstoffangebots in der Leber signifikant vermindert, während der Sauerstoffverbrauch unverändert blieb. Im Gegensatz dazu konnte bei den ALI-PEEP-Tieren durch ITBV-kontrollierte Volumentherapie der arterielle Blutfluss in der Leber und der totale hepatische Blutfluss sogar bis zu einem PEEP von 20 cmH₂O aufrechterhalten werden. Weiterhin blieben das hepatische Sauerstoffangebot und der Leberoberflächen-pO₂ unverändert.

Zusammenfassend sollte herausgestellt werden, dass bei den Tieren mit Ölsäure-induziertem Lungenversagen auch in der Leber kein Abfall des Sauerstoffangebots nachgewiesen werden konnte.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der ITBV-gesteuerten Volumengabe auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms unter PEEP-Beatmung und reduzierter Lungencompliance am Schweinemodell zu untersuchen.

Die Reduktion der Lungencompliance wurde durch Gabe von Ölsäure erreicht. Die Höhe des PEEP wurde im Verlauf bis auf 20 cmH₂O gesteigert, wobei nach Messung des ITBV die Volumensubstitution angepasst wurde.

Es gelang durch ITBV-kontrollierte Volumengabe dem Blutdruckabfall, der aus der PEEP-Beatmung resultiert, entgegen zu wirken. Außerdem sank der kardiale Index bei den Versuchstieren, deren ITBV konstant gehalten wurde, weniger stark ab. Hinzu kommt, dass sich die Herzfrequenz im Vergleich zur Gruppe, die konstant die gleiche Menge Volumen verabreicht bekam, nicht signifikant veränderte. Bei diesem Versuchsablauf konnte einem massiven Abfall des Blutflusses in der Arteria mesenterica superior entgegen gewirkt werden. Außerdem war es möglich, einen Abfall der Sauerstoffsättigung in der Vena mesenterica durch die an das ITBV angepasste Volumengabe zu verhindern. Auch der Gewebeoberflächenpartialdruck in der Serosa konnte in dieser Versuchsgruppe konstant gehalten werden. Im Gegensatz dazu gelang es nicht, einen Abfall des tpO₂ in der Mucosa zu verhindern.

Zusammenfassend konnte dargestellt werden, dass durch die ITBV-kontrollierte Volumengabe die Einflüsse von PEEP-Beatmung auf die Oxygenierung und Perfusion des Dünndarms bei Tieren mit reduzierter Lungencompliance vermindert werden können. Zudem konnte durch eine an das ITBV angepasste Volumensubstitution ein Abfall des paO₂, des systemischen Sauerstoffangebots und des O₂-Angebots im Dünndarm im Vergleich zur Basisvolumentherapie verringert werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass durch eine an das ITBV angepasste Volumengabe der negative Einfluss von PEEP-Beatmung auf die Dünndarmdurchblutung auch bei lungenkranken Schweinen vermindert werden kann.

THESEN

1. Die Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck ist eine entscheidende evidenzbasierte Behandlungsstrategie bei ALI/ARDS.
2. Durch die Anwendung des PEEP verringert sich das Herzzeitvolumen. Dies führt zu einer Hypoperfusion des Splanchnikusgebiets und somit des Dünndarms. Aufgrund dieser Minderversorgung ist die Entstehung eines SIRS oder Multiorganversagens möglich.
3. Der Abfall des Herzzeitvolumens kann durch Gabe von Volumen verhindert werden. Es ist unklar, wie diese Volumengabe gesteuert werden kann.
4. Die Gabe von Ölsäure führt zur Reduktion der Lungencompliance und des Herzzeitvolumens. Dies führt zu einem Abfall des systemischen Sauerstoffangebots. Aus dem herbeigeführten Lungenschaden resultiert eine Entzündungsreaktion, die zu einem Anstieg des systemischen Sauerstoffverbrauchs führt.
5. Die negativen Auswirkungen des PEEP auf die systemische Hämodynamik sind bei reduzierter Lungencompliance geringer ausgeprägt als bei unveränderter Lungencompliance.
6. Durch ITBV-kontrollierte Volumengabe kann der Abfall des Blutdrucks, des Blutflusses in der Arteria mesenterica superior, der Sauerstoffsättigung in der Vena mesenterica und des Gewebeoberflächenpartialdrucks in der Serosa verhindert, sowie die Herzfrequenz konstant gehalten werden.
7. Durch eine an das ITBV angepasste Volumengabe kann der negative Einfluss von PEEP-Beatmung auf die Dünndarmdurchblutung auch bei reduzierter Lungencompliance vermindert werden.
8. Da rezidivierende intestinale Hypoperfusion zu einer Verminderung des Outcomes führt, könnte durch eine ITBV-kontrollierte Volumentherapie das Outcome verbessert werden.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

Ackland G, Grocott MP, Mythen MG

Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far.
Critical Care 2000; 4 (5): 269-81

Akinci IO, Cakar N, Mutlu GM, Tugrul S, Ozcan PE, Gitmez M, Esen F, Telci L

Gastric intramucosal pH is stable during titration of positive end-expiratory pressure to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome.
Critical Care 2003; 7: R17-R23

Antonsson JB, Fiddian-Green RG

The role of gut in shock and multiple system organ failure.
Eur J Surg 1991; 157: 3-12

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE

Acute respiratory distress in adults.
Lancet 1967; 2: 319-323

Åneman A, Eisenhofer G, Fändriks L, Olbe L, Dalenbäck J, Nătescu P, Friberg P

Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during perioperative PEEP ventilation in humans.
Brit J Anaesth 1999; 82 (6): 83

Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C

Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier.
Res Exp Med 1975; 165: 251-263

Berendes E, Lippert G, Loick HM, Brussel T

Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans.
J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996; 10 (5): 598-602

Bergofsky EH

Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O₂ mixtures.
J Clin Invest 1964; 43: 193-200

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R

The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.
Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 818-24. Review.

Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystman RJ

Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs.
Curr Surg 1981; 38: 325-328

Bredenberg CE, Paskanik AM

Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP.
Ann Surg 1983; 198 (2): 218-22

Bruhn A, Hernandez G, Buggedo G, Castillo L

Effects of positive end-expiratory pressure on gastric mucosal perfusion in acute respiratory distress syndrome.
Critical Care 2004; 8 (5): R306-R311

Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV

Multiple-Organ-Failure Syndrome.
Arch Surg 1986; 121: 196-208

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habazettl H, Granetzny T, Peter K, Brendel W

Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 1988; 69(5): 643-51

Creteur J, De Backer D, Vincent JL

Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry: in vitro and in vivo validation studies.
Anesthesiology 1997; 87(3): 504-10

Dantzker DR

The Gastrointestinal Tract – The Canary of the Body?
JAMA 1993; 270 (10): 1247-1248

Dawson AM, Trenchard D, Guz A

Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man.
Nature 1965; 206: 943-4

De Backer D

The effects of positive end-expiratory pressure on the splanchnic circulation.
Intensiv Care Med 2000; 26: 361-363

Deitch EA

The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure.
Arch Surg 1990; 125: 403-404

Denault AY, Gorcsan III J, Pinsky MR

Dynamic effects of positive-pressure ventilation on canine left ventricular pressure-volume relations.
J Appl Physiol 2001; 91: 298-308

Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ

Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome.
J Trauma 1997; 43 (5): 852-5

Dieterich HJ, Weissmüller T, Rosenberger P, Eltzschig HK

Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia.
Crit Care Med 2006; 34 (6): 1775-82

Dorinsky PM, Whitcomb ME

The Effect of PEEP on Cardiac Output.
Chest 1983; 84 (2): 210-216

Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE

Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation.
Crit Care Med 1987; 15 (2): 106-13

Eichhorn V, Reuter DA, Goetz AE

Volumenersatztherapie - Pharmakotherapie
Intensivmed up2date 2006; 2: 9-24

Fegler G

Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method.
Q J Exp Physiol 1954; 39: 153-164

Feng X, Liu J, Yu M, Zhu S, Xu J

Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and survival in rats challenged with polymicrobial sepsis.
Clin Chim Acta 2007; 376 (1-2): 60-7

Feng X, Yan W, Wang Z, Liu J, Yu M, Zhu S, Xu J

Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage.
Anesth Analg 2007; 104 (3): 624-30

Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S

Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve.
Am Rev Respir Dis 1992; 146: 4-10

Fiddian-Green RG

Tonometry: Theory and Applications.
Int Care World 1992; 9 (2): 60-5

Fink MP

Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis.
Crit Care Med 1991; 19: 627-641

Forunell A, Scheeren TWL, Schwarte LA

PEEP decreases Oxygenation of the intestinal mucosa despite normalization of cardiac output.
Adv Exp Med Biol 1998; 454: 435-40

Fujita Y

Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume.
Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 427-31

Ganz W, Swan HJC

Measurement of blood flow by thermodilution.
Am J Cardiol 1972; 29: 241-246.

Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR

What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?
Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1701-1711

Gelman S

General anesthesia and hepatic circulation.
Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 1762-1779

Gelman SI

Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery.
Arch Surg 1976; 111: 881-883

Grindlinger GA, Manny J, Justice R, Dunham B, Shepro D, Hechtman HB

Presence of Negative Inotropic Agents in Canine Plasma during Positive End-Expiratory Pressure.
Circ Res 1979; 45: 460-467

Gronert GA

Malignant Hyperthermia.
Anaesthesiologie 1980; 53: 395-423

Grotjohan HP, van der Heijde RM, Jansen JR, Wagenvoort CA, Versprille A

A stable model of respiratory distress by small injections of oleic acid in pigs.
Intensive Care Med 1996; 22 (4): 336-44

Handrigan MT, Burns AR, Donnachie EM, Bowden RA

Hydroxyethyl starch inhibits neutrophil adhesion and transendothelial migration.
Shock 2005; 24: 434-9

Hartmann M, Rosberg B, Jonsson K

The influence of different levels of PEEP on peripheral tissue perfusion measured by subcutaneous and transcutaneous oxygen tension.
Intensive Care Med 1992; 18 (8): 474-8

Hedenstierna G

What value does the recording of intrathoracic blood volume have in clinical practice?
Intensive Care Med 1992; 18: 137-138

Herrera MT, Toledo C, Valladares F, Muros M, Díaz-Flores L, Flores C, Villar J

Positive end-expiratory pressure modulates local and systemic inflammatory responses in a sepsis-induced lung injury model.
Intensive Care Med 2003; 29 (8): 1345-53

Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM

Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles.
Prog Cardiovasc Dis 1977; 20 (1): 55-79

Hilkner-Silva M, Leme AS, Arantes-Costa FM, Saldiva PH, Lichtenstein A, Martins MA

Effects of mannitol on the acute lung injury induced by oleic acid in rats.
Shock 2001; 16 (6): 415-8

Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD

Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia.
Anesthesiology 2002; 97 (2): 460-70

Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W

Systemic hypoxia and hyperoxia, and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound.
Pflugers Arch 1979; 381 (2):151-7

Iber T, Vagts DA, Mutz C, Roesner JP, Kurzweg V, Hebig M, Noeldge-Schomburg GFE

ITBV-guided volume therapy reduce harmful effects of PEEP on intestinal perfusion and oxygenation.
Crit Care 2004; 8 (Suppl.1): P60

Iber T, Vagts DA, Roesner JP, Mutz C, Kurzweg V, Strupp P, Noeldge-Schomburg GFE

ITBV-guided volume therapy diminishes detrimental effects of PEEP on liver perfusion and oxygenation.
Intensive Care Med 2002; 28: S 8

Iber T, Vagts DA, Mutz C, Roesner JP, Radmann S, Noeldge-Schomburg GFE

ITBV-guided volume therapy maintains liver perfusion and oxygenation despite PEEP ventilation in acute lung injury.
ESICM Berlin 2004, Intensive Care Med. 2004; 30: 108

Iber T, Vagts DA, Roesner JP, Mutz C, Noeldge-Schomburg GFE, Vagts DA

Induction of a reproducible, hypoxaemic and haemodynamically compromised but stable early Acute Lung Injury (ALI) model with oleic acid in pigs – tips and pitfalls.
Appl Cardiopulmonary Pathophysiology 2007; 11: 60-66

Jedlińska B, Mellström Å, Månsson P, Hartmann M, Jönsson K

Evaluation of Splanchnic Perfusion and Oxygenation during Positive End-Expiratory Pressure Ventilation in Relation to Subcutaneous Tissue Gases and pH.

European Surgical Research 2001; 33: 237-244

Johnson DJ, Johannigman JA, Branson RD, Davis K, Hurst JM

The Effect of low Dose Dopamine on Gut Hemodynamics during PEEP Ventilation for Acute Lung Injury.

Journal of Surgical Research 1991; 50: 344-349

Kessler M, Hoper J, Harrison DK, Skolasinska K, Klovekorn WP, Sebening F, Volkholz HJ, Beier I, Kernbach C, Rettig V, et al.

Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions.

Adv Exp Med Biol 1984; 169: 69-80

Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J

Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury.

Intensive Care Med 2000; 26: 376-383

Knichwitz G, Kruse C, van Aken H

Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten.

Anaesthesist 2005; 54: 41-48

Kollef MH, Schuster DP

The Acute Respiratory Distress Syndrome.

The New England Journal of Medicine 1995; 332: 27-37

Kopp R, Rossaint R

EBM in ARDS: Was ist wirklich gesichert?

Intensivmed 2003; 40: 34-41

Kotzampassi K, Paramythiotis D, Eleftheriadis E

Deterioration of Visceral Perfusion Caused by Intra-Abdominal Hypertension in Pigs Ventilated with Positive End-Expiratory Pressure.

Surg Today 2000; 30: 987-992

Landow L, Andersen LW

Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure.

Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38 (7): 626-39

Lee CC, Chang IJ, Yen ZS, Hsu CY, Chen SY, Su CP, Chiang WC, Chen SC, Chen WJ

Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock.

Shock 2005; 24 (2): 177-81

Lee RDH, Choe E, Flint L, Steinberg S

Neither dopamine nor dobutamine corrects mesenteric blood flow depression caused by positive end-expiratory pressure in a rat model of acute lung injury.

Crit Care Med 1998; 26: 1875-1880

Lehtipalo S, Biber B, Fröjse R, Arnerlöv C, Johansson G, Winsö O

Effects of positive end-expiratory pressure on intestinal circulation during graded mesenteric artery occlusion.

Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(7):875-84

Leitlinien AWMF

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/>

10.11.2008

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS

International Sepsis Definitions Conference

Intensive Care Med 2003; 29: 530-538

Lewandowski K

IV -1 Definition, Pathophysiologie, Pathogenese und Epidemiologie des akuten Lungenversagens

In: Eckart Forst Burchardi Intensivmedizin–Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung

9. Ergänzungslieferung, April 2004

Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ

Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.

Intensive Care Med 1992; 18: 142-147

Liebman PR, Patten MT, Manny J, Shepro D, Hechtman HB

The mechanism of depressed cardiac output on positive end-expiratory pressure (PEEP).

Surgery 1978; 83 (5): 594-598

Love R, Choe E, Lipton H, Flint L, Steinberg S

Positive End-Expiratory Pressure Decreases Mesenteric Blood Flow despite Normalization of Cardiac Output.
J Trauma 1995; 39 (2): 195-199

Luecke T, Pelosi P, Quintel M

Haemodynamic effects of mechanical ventilation.
Anaesthesist 2007; 56 (12):1242-51

Lundeen G, Manohar M, Parks C

Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC Isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide.
Anesth Analg 1983; 62: 499-512

Lundgren O, Haglund U

The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger.
Life Sciences 1978; 23: 1411-1422

Marik PE, Iglesias J, Maini B

Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair.
J Crit Care 1997; 12: 51-5

Marini CP, Russo GC, Nathan IM, Jurkiewicz A, McNelis J

Effect of hematocrit on regional oxygen delivery and extraction in an adult respiratory distress syndrome animal model.
Am J Surg 2000; 180: 108-14

Marshall JC, Christou NV, Meakins JL

The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure.
Ann Surg 1993; 218 (2):111-9

Mathie RT, Blumgart LH

Effect of denervation on the hepatic haemodynamic response to hypercapnia and hypoxia in the dog.
Pflugers Arch 1983; 397 (2):152-7

Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM

Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance.
J Appl Physiol 1987; 62: 1377-1383

Matuschak GM, Munoz CF, Johanns CA, Rahman R, Lechner AJ

Upregulation of postbacteremic TNF-alpha and IL-1alpha gene expression by alveolar hypoxia/reoxygenation in perfused rat lungs.

Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (2): 629-37

Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I

Assessment of Splanchnic Oxygenation by Gastric Tonometry in Patients With Acute Circulatory Failure.

JAMA 1993; 270: 1203-1210

Mensink PB, Geelkerken RH, Huisman AB, Kuipers EJ, Kolkman JJ

Twenty-four hour tonometry in patients suspected of chronic gastrointestinal ischemia.

Dig Dis Sci 2008; 53 (1): 133-9

Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P

GI Complications in Patients Receiving Mechanical Ventilation.

Chest 2001; 119 (4): 1222-1241

Nagano K, Gelman S, Bradley EL, Parks D

Hypothermia, hepatic oxygen supply-demand, and ischemia-reperfusion injury in pigs.

Am J Phys 1990; 258: G910-G918

Nanas S, Magder S

Adaptions of the peripheral circulation to PEEP.

Am Rev Respir Dis 1992; 146: 688-693

Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Summer W

The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and the inflammatory response.

J Infect Dis 1989; 160 (3): 422-9

Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR,

McKeever WP

The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves.

Circulation 1951; 4: 735-746

Nöldge GFE, Priebe HJ, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K

Differences in Effects of Isoflurane and Enflurane on Splanchnic Oxygenation and Hepatic Metabolism in the Pig.

Anest Analg 1990; 71: 258-267

Nöldge GFE

Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber - eine tierexperimentelle Studie -. Abbot Schriftenreihe Habilitation, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abott GmbH Wiesbaden

Ondiveeran HK, Fox-Robichaud AE

Pentastarch in a balanced solution reduces hepatic leukocyte recruitment in early sepsis.
Microcirculation 2004; 11: 679-87

Otte JA, Geelkerken RH, Huisman AB, Kolkman JJ

What is the best diagnostic approach for chronic gastrointestinal ischemia?
Am J Gastroenterol 2007; 102: 2005-10

Pastores SM, Katz DP, Kvetan V

Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome.
Am J Gastroenterol 1996; 91: 1697-1710

Pinsky MR

Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration.
J Appl Physiol 1984; 56 (5): 1237-1245

Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A

New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume.
Intensive Care Med 1997; 23: 651-657

Priano LL, Vatner SF

Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs.
Anaesthesiology 1981; 55: 236-243

Quebbeman EJ, Dawson CA

Effect of lung inflation und hypoxia on pulmonary arterial blood volume.
J Appl Physiol 1977; 43: 8-13

Rankin JS, Olsen CO, Arentzen CE, Tyson GS, Maier G, Smith PK, Hammon JW Jr, Davis JW, McHale PA, Anderson RW, Sabiston DC Jr

The effects of airway pressure on cardiac function in intact dogs and man.
Circulation 1982; 66 (1):108-20

Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Cain SM

O₂ uptake in bled dogs after resuscitation with hypertonic saline or hydroxyethylstarch.

Am J Physiol. 1989; 257 (1 Pt 2): H238-43

Rudolph AM, Heymann MA

The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow.

Circ Res 1967; 21 (2): 163-84

Sakka SG, Ruehl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A

Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.

Intensive Care Med 2000; 26 (2):180-7

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A

Does the optimization of cardiac output by fluid loading increase splanchnic blood flow?

Brit J Anaesth 2001; 86 (5): 657-62

Schäper J, Ahmed R, Schäfer T, Elster A, Enigk F, Habazettl H, Mousa S, Schäfer M, Welte M

Volume therapy with colloid solutions preserves intestinal microvascular perfusion in endotoxaemia.

Resuscitation 2008; 76 (1): 120-8

Schuster DP

ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury.

Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 245-60

Scillia P, Kafi SA, Melot C, Keyzer C, Naeije R, Gevenois PA

Oleic acid-induced lung injury: thin-section CT evaluation in dogs

Radiology 2001; 219: 724-731

Shepherd AP, Kiel JW

A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus

Am J Physiol 1992; 262: H1136-H1142

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Kessler M

Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des hämorrhagischen Schocks.

Langenbeck's Arch Chir Suppl Chir Forum 1974; 301-305

Slutsky RA

Reduction in pulmonary blood volume during positive end-expiratory pressure.
J Surg Res 1983; 35: 181-187

Slutsky AS, Tremblay LN

Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1721-5

Smith PK, Tyson GS Jr, Hammon JW Jr, Olsen CO, Hopkins RA, Maier GW, Sabiston DC Jr, Rankin JS

Cardiovascular effects of ventilation with positive expiratory airway pressure.
Ann Surg 1982; 195 (2): 121-30

Szabo G, Catalano D, White B, Mandrekar P

Acute alcohol consumption inhibits accessory cell function of monocytes and dendritic cells.

Alcohol Clin Exp Res 2004; 28 (5): 824-8

Tait AR, Larson LO

Resuscitation fluids for the treatment of hemorrhagic shock in dogs: effects on myocardial blood flow and oxygen transport.

Crit Care Med 1991; 19 (12): 1561-5

Takala J

Determinants of splanchnic blood flow.

Brit J Anaesth 1996; 77: 50-58

Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R

Effect of Ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in anaesthetized greyhound.

Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 10-14

Thomson IA, Fitch W, Hughes, Campbell D

Effect of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound.

Anaesthesia 1982; 37: 548-553

Tilg H, Gaenzer H

Splanchnic blood flow determination in patients with suspected chronic intestinal ischaemia.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 1169-71

Tuma RF, Irion GF, Vasthaire US, Heinel LA

Age related changes in regional blood flow in the rat.

Am J Physiol 1985; 249: H462-H469

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL

Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation.

Anesth Analg 1985; 64: 577-584

Vincent JL

The pros and cons of hydroxyethyl starch solutions.

Anesth Analg 2007; 104: 484-6

Winsö O, Biber B, Gustavsson B, Holm C, Milsom I, Niemand D

Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation.

Intensive Care Med 1986; 12 (2): 80-5

6.2 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Hamburg, den 10. November 2008

Jenny Krauel

6.3 Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name: Jenny Krauel, geb. Böhnisch
Wohnort: Alsterdorfer Straße 7, 22299 Hamburg
Geburtsdatum: 09.06.1981
Geburtsort: Rostock
Familienstand: verheiratet

WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

HOCHSCHULREIFE

1992 bis 2000 Ernst-Barlach-Gymnasium, Rostock, Abschluss Abitur,
Endnote: 1,6

STUDIUM

2000-2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock,
Gesamtnote: „gut“

PRAKTISCHES JAHR

Innere Medizin Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock,
Endokrinologie (10/05 - 11/05)

Spital Dornach, Medizinische Klinik, Dornach,
Schweiz (11/05 - 01/06)

Chirurgie Kantonsspital Winterthur, Chirurgische Klinik,
Winterthur, Schweiz (02/06 – 05/06)

Anästhesie Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der
Universität Rostock (06/06 - 09/06)

FAMULATUREN

Anästhesie Rhön-Klinikum AG, Bad Neustadt/Saale (02/03)

Innere Medizin Gemeinschaftspraxis Dr. Setzkorn und Dr. Gnessner
(Spezialisierung Kardiologie), Rostock (02/04)

Notfallmedizin Rockingham/Kwinana District Hospital, Rockingham,
Australien (08/04 – 10/04)

WISSENSCHAFTLICHE ANSTELLUNGEN

12/06 – 03/08: Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie der Universität Rostock

seit 04/08: Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

- Studentische Hilfskraft der Klinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie der Universität Rostock,
Tätigkeitsspektrum: Literaturrecherche, Laborarbeiten und
Datenerhebung für Forschungsprojekte (02/05 – 11/05)

- Mitautorin am Buch „Suchtmittel in der AINS“,
Herausgeber: PD Dr. med. Dierk A. Vagts

6.4 Danksagung

Meine Arbeit an dieser Dissertation wurde durch viele liebe Menschen ermöglicht und unterstützt. Aus diesem Grund möchte ich an dieser Stelle die Möglichkeit nutzen, einigen dieser Personen zu danken.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Thomas Iber, der mir nicht nur das Thema zur Verfügung stellte und mich bei der statistischen Auswertung unterstützte, sondern mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg, Dr. habil. Dierk Vagts, Dr. Christian Mutz, Dr. Jan Roesner und Dr. Volker Kurzweg danken. Ohne sie wäre der experimentelle Teil dieser Arbeit nie möglich gewesen.

Vielen Dank auch an meine Mitdoktoranden Vera Steinmetz, Mawe Budweg und Stephanie Radmann, sowie die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Rostock und für die Unterstützung durch Anne Holtz, Alexander Steinhagen, Sven Drefahl, Inga Mundt und Andreas Passow.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern des Tierhauses am Experimentellen Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock für ihre Hilfe.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die immer an mich geglaubt haben und mich stets mit ihrer Liebe unterstützten.

Abschließend danke ich meinem Ehemann Mirko Krauel. Eigentlich hat dieser besondere Mensch nicht die Schlussstellung in dieser Danksagung verdient, denn ich konnte mich bei dieser Arbeit wie auch im Leben immer auf ihn verlassen.

Vielen lieben Dank!